

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：特定領域研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20062013

研究課題名（和文） マウス多能性胚細胞・生殖細胞の発生プログラム制御に関する研究

研究課題名（英文） Studies on developmental programs of embryonic stem cells and germ cells in mice

研究代表者

阿部 訓也 (ABE KUNIYA)

独立行政法人理化学研究所・動物変異動態解析技術開発チーム・チームリーダー

研究者番号：40240915

研究成果の概要（和文）：

マウス初期胚に存在する多能性細胞から、始原生殖細胞、精原細胞、卵母細胞に至る一連の細胞系譜の発生過程を、全遺伝子発現プロファイル、DNAメチル化プロファイル、および細胞核構造の変化やX染色体活性変化を指標として包括的に捉え直し、各発生ステージで機能する遺伝子群を網羅するとともに、それぞれの指標が大規模な変動を示すステップ、すなわち発生プログラムの転換点を同定した。また、この細胞系譜で働く遺伝子のエピジェネティック制御に関与すると考えられる生殖細胞特異的なDNA低メチル化領域を発見した。発生プログラム転換に寄与する遺伝子の同定、機能解析を変異マウス等を利用して行い、Vps52遺伝子が多能性胚細胞から原始外胚葉への転換に必須の遺伝子であることを突き止めた。以上の研究遂行に必要な新規技術の開発、幹細胞および遺伝子改変マウス等の研究リソースの開発を行ない、さらに、これらの技術、研究リソースを活用した領域内の有機的連携研究を実施した。

研究成果の概要（英文）：

We have analyzed gene expression profiles and DNA methylation profiles of cells belong to the cell lineage from pluripotent cells in the blastocyst to primordial germ cells to spermatogonia or oocytes in the mouse. We also investigated changes in X chromosome inactivation status of female cells in this lineage or changes in nuclear architecture during development of these cells. Through these analyses, we gained comprehensive understanding of genes functioning in this cell lineage, and identified developmental transition points in this lineage revealed by large scale changes in gene expression and epigenetic states. We also identified large DNA domains hypomethylated specifically in male germ cells possibly involved in expression regulation of genes contained in these domains. Using a spontaneous developmental mutant affecting one of developmental transitions in this lineage, we found that Vps52 is the essential gene required for growth and differentiation of primitive ectoderm. To achieve the research described above, we developed novel experimental technologies and research resources, which have facilitated active collaborations between research groups belong to this Priority Area.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	20,000,000	0	20,000,000
2009年度	20,000,000	0	20,000,000
2010年度	20,000,000	0	20,000,000
2011年度	20,000,000	0	20,000,000
2012年度	20,000,000	0	20,000,000
総計	100,000,000	0	100,000,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・基礎生物学・発生生物学・遺伝・ゲノム動態

キーワード：始原生殖細胞、ゲノム再プログラム化、遺伝子発現、エピゲノム、DNAメチル化、癌精巢抗原遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

哺乳類の初期胚に存在する多能性細胞から、始原生殖細胞、配偶子に至る一連の細胞系譜は、ゲノムの維持、再編、多様化、そして次代への遺伝情報の伝達という生物学的に重要な役割を担う。しかし、この細胞系譜においてどのような遺伝子が機能し、これらの役割を果たしているのか、その遺伝子発現の制御はどのようになされているのか、あるいはこの細胞系譜に特徴的なゲノム修飾の消去、再修飾の過程の実際、およびその過程に関与する分子機構については、研究開始当初は殆どが不明であった。ひとつの要因として、この系列の細胞は胚体中で極くわずかしか存在せず、そのために既存の技術では解析が困難であった点が挙げられる。我々を含め本特定領域の研究者により、新規技術や研究リソースの開発が進められ、現在では5年前に比べ、この細胞系譜への理解は格段の進歩を遂げたと言えよう。しかし、一連の細胞系譜を同一研究プラットフォームで、包括的に解析した例は未だなく、全体的な理解への第一段階に近づいた、というのが現状であると考えられる。

## 2. 研究の目的

哺乳類の着床前胚に存在する内部細胞塊から、原始外胚葉、始原生殖細胞、そして精子、卵子という配偶子に至る細胞系譜の発生は、その様々な局面でゲノムの脱プログラム化、再プログラム化というサイクルを経て進行する。この細胞系譜では、エピジェネティックなゲノム再編や減数分裂を通して、ゲノムの維持、再編、多様化という生物学的に重要な現象が生じており、これらの現象の解明は発生分化、再生、老化という生物学の基本的命題に対する理解や生殖細胞、胚性幹細胞の特質解明、さらにその操作技術の発展に貢献すると考えられる。本研究では、この細胞系譜における発生プログラム制御に関する包括的理解を目指し、内部細胞塊、原始外胚葉などの胚性未分化細胞、始原生殖細胞 (PGC) の発生過程における全遺伝子の発現プロファイル動態の解析、その制御に関連するエピゲノム動態、また、細胞核構造の変化やX染色体活性を指標としたゲノム再プログラム化過程の解析を行う。得られた知見を元にして、発生プログラムの転換点を同定し、その転換点前後の分子イベントの詳細な解析を行い、また関与する遺伝子の機能解析を実施する。以上の目的達成のために必要な新規技術、有用な研究リソースを確立し、自らそれを用いるのみではなく、領域内での共同研究等を通じて、この分

野全体の研究を加速、発展させることを目指す。

## 3. 研究の方法

### 1) 多能性細胞・生殖細胞系列における全遺伝子発現プロファイルの取得

当該細胞系譜のみを胚体から単離し、これを材料に、全遺伝子の発現プロファイルを各発生ステージに関して取得した。具体的には、受精後3.5日の胚盤胞内の内部細胞塊から、原始外胚葉、始原生殖細胞、生後の精原細胞、卵母細胞にいたるまで、一日ごとにサンプリングした。サンプリングのために、この細胞系譜に特異的に発現するOct4-GFP,

Blimp1-mRFP, Mvh-mRFP, Mvh-Venus等のレポータートランスジェニックマウス系統を作製し、利用した。細胞単離は、FACS、あるいは手法的に実施した。遺伝子発現プロファイルは、マイクロアレイ法を用いて取得した。

### 2) 多能性細胞・生殖細胞系列におけるDNAメチル化プロファイルの取得

上記のサンプリング時にRNAのみではなく、同一サンプルよりゲノムDNAを単離した。これを材料に、独自に開発した微量DNAメチル化解析技術 (modified nanoHELP, R2-Seq) を用いて、各細胞サンプルについて、DNAメチル化プロファイルの取得を行った。

### 3) DNAメチル化解析から明らかとなった生殖細胞特異的低DNAメチル化ゲノム領域の解析

上記のDNAメチル化解析結果を元に、生殖細胞特異的遺伝子発現に関与すると思われる低DNAメチル化領域を情報科学の手法を用いて検索・同定し、そのゲノム構造、エピゲノム解析を実施した。

### 4) 多能性胚細胞の分化・増殖に関与する遺伝子の機能解析

内部細胞塊中の多能性胚細胞は、着床後の卵筒期胚では、原始外胚葉、あるいは胚体外胚葉と呼ばれる上皮様細胞組織へと分化する。この過程では、大規模な遺伝子発現、エピジェネティック状態の変動が生じていると考えられているが、この分化過程に必要な遺伝子に関しては不明な点が殆どである。そこで、この過程に異常を呈する自然突然変異体の責任遺伝子をポジショナルクローニングの手法を用いて同定し、さらにその胚発生における機能解析、多能性幹細胞分化における役割に関する解析を実施した。

### 5) 新規幹細胞リソースの確立

多能性胚細胞・生殖細胞で特異的に発現するレポータートランスジェニックマウス系統を確立し、それらの系統から各種幹細胞 (ES, EG, GS, EpiSC) を複数樹立した。

#### 4. 研究成果

##### 1) 多能性細胞・生殖細胞系列における全遺伝子発現プロファイルの取得

未分化胚性細胞から生殖細胞へいたる細胞群は全能性、ゲノムの再プログラム化能を有する唯一の細胞系譜であり、この細胞系譜の特質解明は基礎生物学の分野のみではなく、幹細胞の操作などの応用的な波及効果を持つと考えられる。細胞の特質はそこに発現する遺伝子によって規定されると考えられるので、この細胞系列の各発生ステージにおける遺伝子発現プロファイルを詳細に解析することを計画した。生殖隆起に到達した始原生殖細胞(primordial germ cell: PGC)について3つの発生ステージで発現プロファイルを取得し、さらにPGCと類似した生物学的形質を持つと考えられるES細胞、EG細胞、GS細胞、およびES細胞から派生した*in vitro* PGCなどの幹細胞から発現プロファイルを得て比較解析を行った。その結果、調べた細胞群は、ES細胞に代表されるグループとPGCおよびGS細胞が含まれる2つのグループに大別されることがわかった。また各種幹細胞、PGCに共通して発現し、体細胞では発現が見られない遺伝子群、およびES、PGCそれぞれのグループに特異的に発現するシグネチャー(signature)遺伝子の同定に初めて成功した(Miseら, 2008)。これらの結果を踏まえ、さらに内部細胞塊から、原始外胚葉、始原生殖細胞、生後の精原細胞、卵母細胞にいたる当該細胞系譜の全発生ステージより、一日ごとにサンプリングし、遺伝子発現プロファイルを取得した。主成分分析によりPGCにおける遺伝子発現プロファイルの比較を行ったところ、7.5日胚に初めて出現するPGCとその後の8.5日胚、9.5日胚から得られたPGCでは、ステージが比較的近いにもかかわらず、多くの遺伝子に発現変動が認められた。これらのステージは、ゲノムのDNAメチル化、ヒストン修飾が大規模に変動する時期に相当しており、その影響で多くの遺伝子発現が変動していると推測された。その後、10.5日から12.5日までのステージでは雌雄のPGCとも比較的相互に類似したプロファイルを示した。しかし、その後、雌雄の配偶子形成に伴い、数千単位の遺伝子において著しい発現変動が認められた。雌PGCでは減数分裂に関与する遺伝子群が新たに発現するが、有糸分裂が停止した状態にある雄性生殖細胞においても予想に反し、多くの新規遺伝子発現が認められた。このように、遺伝子発現プロファイルの比較から、大規模な発現変動を示すステージが、生殖系列の発生過程で複数存在することが明らかとなった(Ikeda, Shiura, Abeら、投稿準備中)。

##### 2) 多能性細胞・生殖細胞系列におけるDNAメチル化プロファイルの取得

方法に記したように、遺伝子発現解析のみならずDNAメチル化の解析を行うこととした。しかし、胚性細胞、始原生殖細胞より得られるDNA量は非常に限られたものであり、既存の技術では解析不能であった。そこで、従来のゲノムマイクロアレイを用いた方法に改良を加え、各実験ステップの効率化、至適化を行い、極微量(>0.5 ng)のゲノムDNAのメチル化解析を可能とする新技術を確立した。この方法を用いて10.5日、13.5日、17.5日胚より単離したPGC、およびES細胞等の幹細胞ゲノムのDNAメチル化プロファイルを取得した。網羅的なDNAのメチル化解析から、解析した細胞それぞれの特徴を抽出し、分類することが可能となった。また、PGCの発生過程で、DNA脱メチル化がグローバルに進行することが知られていたが、ゲノムのどの領域がどのようなタイミングで脱メチル化を受けるか、などの詳細は全く不明であった。本研究により、PGCゲノムはすでに10.5日の段階で広範囲に低メチル化状態にあることを見出した(Ikedaら、投稿中)。さらに、検出法をマイクロアレイから超並列シーケンサーを用いた微量DNAメチル化解析技術の開発を行った。各発生ステージから得られた材料を用いて約50種のDNAメチル化解析用ライブラリーを作製し、実際に配列解析を行った結果、10.5日以前のステージでPGCゲノムの大規模な脱メチル化が生じていることを明らかとした(Numataら、投稿準備中)。

##### 3) DNAメチル化解析から明らかとなった生殖細胞特異的低DNAメチル化ゲノム領域の解析

以上のDNAメチル化解析の結果、細胞タイプ特異的なメチル化パターンを示す配列を多数同定したが、その中に生殖細胞特異的に低メチル化状態にあり、体細胞や多能性幹細胞では高メチル化状態にある配列を見出した。その多くは、X染色体上に集中しており、染色体上で比較的大きなクラスターとして存在していることを初めて明らかにし、この領域をLoD(Large Hypomethylated Domain)と呼ぶこととした。LoDは分節的重複(segmental duplication)を示す染色体領域と重なることが多く、プロモーター以外の遺伝子本体、遺伝子間領域も含め低メチル化状態にあった。LoDには生殖細胞特異的な発現を示す遺伝子が多く含まれており、低メチル化状態と遺伝子発現との間に正の相関が認められた。このLoDには癌・精巣抗原(cancer testis antigen)遺伝子群も存在しており、この特徴的なエピゲノム状態が生殖細胞や癌細胞における特異的遺伝子発現の基礎となっている可能性が示された(Ikedaら、投稿中)。

#### 4) 多能性胚細胞の分化・増殖に関する遺伝子の機能解析

多能性胚細胞である原始外胚葉からPGCが形成される過程では、ゲノムワイドなエピジェネティック変動が起きることが知られているが、内部細胞塊から原始外胚葉が発生する過程においてもゲノム再プログラム化と連動した大規模な遺伝子発現の変化が生じると考えられている。この重要な発生転換過程がどのような制御を受けて進行するかを解明するためには、この過程に異常を示す突然変異体の解析が有効になると考えられる。 $t^{w5}$ 変異はマウス17番染色体のt-コンプレックスにマップされる胚性致死変異である。 $t^{w5}$ ホモ胚は受精後6.5日に致死となるが、胚体外組織は比較的正常であるのに対し、原始外胚葉が殆ど欠損するという劇的な表現型を示す。我々はポジショナルクローニングの手法を用いて責任遺伝子がVps52というメンブレントラフィックに関与する遺伝子であることを発見した。コンディショナルノックアウトマウスなどを利用したその後の解析から、Vps52遺伝子は、原始外胚葉自体で働くのではなく、胚体外組織で機能し、細胞間相互作用を介して多能性胚細胞の増殖・分化を制御する哺乳類初期発生に必須な遺伝子であることを突き止めた (Sugimotoら、2012)。

#### 5) 新規幹細胞リソースの確立

多能性胚細胞・生殖細胞で特異的に発現する蛍光レポータートランスジェニックマウス系統を確立し、それらの系統から各種幹細胞 (ES、EG、GS、EpiSC) を複数樹立した。これらのマウス、細胞リソースは領域内の共同研究に有効に利用され、複数の論文として発表された (例えば、Imamuraら、2010; Maedaら、2013)。GS細胞は、雄性PGCに類似した遺伝子発現プロファイル、およびDNAメチル化プロファイルを持つ (Miseら、2008; Ikedaら、投稿中) ことから、PGCにおける遺伝子発現とそのエピジェネティック制御の解析のための有効なモデル系と考えられる。生殖細胞特異的発現を示すMvhプロモーターによりVenus蛍光レポーターを発現するトランスジェニックマウスから新規GS細胞を樹立した。特性解析の結果、この細胞株は、始原的なステージにある精原細胞に類似した性質を示し、造精能も有していた。生殖細胞特異的レポーターを発現するGS細胞株の樹立は、世界初であり今後の生殖細胞研究への活用が期待される (Shiuraら、2013)。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 30 件)

1. Maeda, I., Okamura, D., Tokitake, Y., Ikeda, M., Kawaguchi, H., Mise, N.,

Abe, K., Noce, T., Okuda, A. and Matsui, Y., Max is a repressor of germ-cell-related gene expression in mouse embryonic stem cells., *Nature communications*, 査読有, 2013, in press, doi: 10.1038/ncomms2780.

2. Shiura, H., Ikeda, R., Lee, J., Sato, T., Ogonuki, N., Hirose, M., Ogura, A., Ogawa, T., Abe, K., Generation of a novel germline stem cell line expressing a germline-specific reporter in the mouse., *genesis*, 査読有, 2013, in press.
3. Oikawa, M. Matoba, S., Inoue, K., Kamimura, S., Hirose, M., Ogonuki, N., Shiura, H., Sugimoto, M., Abe, K., Ishino, F. and Ogura, A., RNAi-mediated knockdown of Xist does not rescue the impaired development of female cloned mouse embryos., *J. Reprod. Dev.*, 査読有, 2013, in press.
4. Semba, K., Araki, K., Matsumoto, K.-I., Suda, H., Ando, T. Sei, A., Mizuta, H., Takagi, K., Nakahara, M., Muta, M., Yamada, G., Nakagata, N., Iida, A., Ikegawa, Y., Araki, M., Abe, K. and Yamamura, K., Ectopic expression of Ptf1a induces spinal defects, urogenital defects and anorectal malformations in Danforth's short tail mice., *PLoS Genet.*, 査読有, Vol.9, 2012, e1003204, doi: 10.1371/journal.pgen.1003204.
5. Sugimoto, M., Kondo, M., Hirose, M., Suzuki, M., Mekada, K., Abe, T., Kiyonari, H., Ogura, A., Takagi, N., Artzt, K. and Abe, K., Molecular identification of  $t^{w5}$ : Vps52 promotes pluripotential cell differentiation through cell-cell interactions., *Cell Reports*, 査読有, Vol.2, 2012, pp.1363-1374, doi: 10.1016/j.celrep.2012.10.004.
6. Okamura, D., Maeda, I., Taniguchi, H., Tokitake, Y., Ikeda, M., Ozato, K., Mise, N., Abe, K., Noce, T., Belmonte, J.C.I., Matsui, Y., Cell-cycle gene-specific control of transcription has a critical role in proliferation of primordial germ cells., *Genes Dev.*, 査読有, Vol.26, 2012, pp.2477-2482.
7. Matoba, S., Inoue, K., Kohda, T., Sugimoto, M., Mizutani, E., Ogonuki, N., Nakamura, T., Abe, K., Nakano, T., Ishino, F. and Ogura, A., RNAi-mediated knockdown of Xist can rescue the impaired postimplantation development of cloned mouse embryos. *Proc. Natn. Acad. Sci. USA*, 査読有,



- Vol.108, 2011, pp.20621-20626, doi: 10.1073/pnas.1112664108.
8. Hoki, Y., Ikeda, R., Mise, N., Sakata, Y., Ohhata, T., Sasaki, H., Abe, K., Sado, T., Incomplete X-inactivation initiated by a hypomorphic *Xist* allele in the mouse., *Development*, 査読有, Vol.138, 2011, pp.2649-2659.
  9. Numata, K., Kohama, C., Abe, K., Kiyosawa, H., Highly parallel SNP genotyping reveals high-resolution landscape of mono-allelic Ube3a expression associated with locus-wide antisense transcription., *Nucleic Acids Res.* 査読有, Vol.39, 2011, pp.2649-2657.
  10. Wu, G., Gentile, L., Fuchikami, T., Sutter, J., Psathaki, K., Esteves, T., Arauzo-Bravo, M.J., Ortmeier, C., Verberk, G., Abe, K., Schöler, H.R., Initiation of trophectoderm lineage specification in mouse embryos is independent of *Cdx2*., *Development*, 査読有, Vol.37, 2010, pp.4159-4169.
  11. Inoue, K., Kohda, T., Sugimoto, M., Sado, T., Ogonuki, N., Matoba, S., Shiura, H., Ikeda, R., Mochida, K., Fujii, T., Sawai, K., Otte, A.P., Tian, X.C., Yang, X., Ishino, F., Abe, K. and Ogura, A., Impeding *Xist* expression from the active X chromosome improves mouse somatic cell cloning., *Science*, 査読有, Vol.330, 2010, pp.496-499.
  12. Watanabe, Y., Numata, K., Murata, S., Osada, Y., Saito, R., Nakaoka, H., Yamamoto, N., Watanabe, K., Kato, H., Abe, K. and Kiyosawa, H., Genome-wide analysis of expression modes and DNA methylation status at sense-antisense transcript loci in mouse., *Genomics*, 査読有, Vol.96, 2010, pp.333-341.
  13. Imamura, M., Aoi, T., Tokumasu, A., Mise, N., Abe, K., Yamanaka, S., and Noce, T., Induction of primordial germ cells from mouse induced pluripotent stem cells derived from adult hepatocytes., *Molecular Reproduction and Development*, 査読有, Vol.77, 2010, pp.802-811.
  14. Kobayashi, S., Fujihara, Y. Mise, N., Kaseda, K., Abe, K., Ishino, F., Okabe, M., The X-linked imprinted gene family *Fthl17* shows predominantly female expression following the two-cell stage in mouse embryos., *Nucleic Acids Res.*, 査読有, Vol.38, 2010, pp.3672-3681.
  15. Numata, K., Osada, Y., Okada, Y., Saito, R., Hiraiwa, N., Nakaoka, H., Yamamoto, N., Watanabe, K., Okubo, K., Kohama, C., Kanai, A., Abe, K., Kiyosawa, H., Identification of novel endogenous antisense transcripts by DNA microarray analysis targeting complementary strand of annotated genes., *BMC Genomics*, 査読有, Vol.10, 2009, p.392, doi: 10.1186/1471-2164-10-392.
  16. Cao, L., Shitara, H., Sugimoto, M., Hayashi, J.-I., Abe, K., Yonekawa, H., New evidence confirms that the mitochondrial bottleneck is generated without reduction of mitochondrial DNA content in early primordial germ cells of mice., *PLoS genetics*, 査読有, Vol.5, 2009, e1000756, doi: 10.1371/journal.pgen.1000756.
  17. Ogonuki N, Inoue K, Hirose M, Miura I, Mochida K, Sato T, Mise N, Mekada K, Yoshiki A, Abe K, Kurihara H, Wakana S, Ogura A., A high-speed congenic strategy using first-wave male germ cells., *PLoS One*, 査読有, Vol.4, 2009, e4943, doi:10.1371/journal.pone.0004943.
  18. Honda, A., Hirose, M., Inoue, K., Hiura, H., Miki, H., Ogonuki, N., Sugimoto, M., Abe, K., Kanatsu-Shinohara, M., Kono, T., Shinohara, T., Ogura, A., Large-scale production of growing oocytes from neonatal mouse ovaries., *Int. J. Dev. Biol.*, 査読有, Vol.53, 2009, pp.605-613.
  19. Smalheiser, N.R., Lugli, G., Torvik, V.I., Mise, N., Ikeda, R., Abe, K., Natural antisense transcripts are co-expressed with sense mRNAs in synaptoneurosome of adult mouse forebrain., *Neurosci Res.*, 査読有, Vol.62, 2008, pp.236-239.
  20. Mise, N., Fuchikami, T., Sugimoto, M., Kobayakawa, S., Ike, F., Ogawa, T., Tada, T., Kanaya, S., Noce, T. and Abe, K., Differences and similarities in the developmental status of embryo-derived stem cells and primordial germ cells revealed by global expression profiling., *Genes to cells*, 査読有, Vol.13, 2008, pp.863-877.
  21. Okada, Y., Tashiro, C., Numata, K., Watanabe, K., Nakaoka, H., Yamamoto, N., Okubo, K., Ikeda, R., Saito, R., Kanai, A., Abe, K., Tomita, M., Kiyosawa, H., Comparative expression analysis uncovers novel features of endogenous antisense

transcription., *Human Mol. Genet.*, 査読有, Vol.17, 2008, pp.1631-1640.

[学会発表] (計 94 件)

1. 志浦寛相, Xist 発現から見たマウス着床期における細胞リプログラミング、第 33 回日本分子生物学会年会、2012 年 12 月 14 日、福岡
2. 池田理恵子、マウス生殖細胞で発現する X 連鎖遺伝子群に見出された特徴的なエピジェネティック修飾、日本遺伝学会第 84 回大会、2012 年 9 月 25 日、福岡
3. Rieko Ikeda, Region-wide DNA methylation and gene expression of the X-linked genes in mouse germ line., 50 Years of X Inactivation Research - 3rd X-inactivation meeting, Oxford 2011, 2011 年 7 月 20-24 日、Oxford (UK)
4. Kuniya Abe, Dynamics of epigenomic changes during development of early embryos and primordial germ cells in mice., 50 Years of X Inactivation Research - 3rd X-inactivation meeting, Oxford 2011, 2011 年 7 月 20-24 日、Oxford (UK)
5. 三瀬名丹、マウス Igf2r 遺伝子の刷り込み型発現制御の成立に関わる DNA メチル化の ES 細胞を用いた解析、遺伝学会第 82 回大会、2010 年 9 月 21 日、札幌
6. 阿部訓也、マウス初期胚・生殖細胞発生におけるエピゲノム動態解析、遺伝学会第 82 回大会、2010 年 9 月 20 日、札幌
7. 阿部訓也、多能性胚細胞 (エピブラスト) の増殖・分化を制御する *tw5* 遺伝子の同定と機能解析、文部科学省科学研究費補助金・特定領域研究「生殖系列の世代サイクルとエピゲノムネットワーク」第 2 回公開シンポジウム、2009 年 11 月 26 日、品川
8. Liqin Cao, New evidence confirms that the mitochondrial bottleneck is generated without reduction of mitochondrial DNA content in early primordial germ cells of mice., 6th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, 2009 年 10 月 30 日-11 月 1 日、台北 (中華民国)
9. Nathan Mise, Establishment of in vitro system for analysis of genomic imprinting using newly isolated ES/EG cell lines., The 24th Naito Conference on Nuclear Dynamics and RNA [II], 2009 年 6 月 25 日、Sapporo (Japan)
10. Kuniya Abe, Essential role of Nanos3 for acquisition of germ cell identity in mice., 22nd International Mammalian Genome Conference, 2008 年 11 月 15 日、Prague (Czech Republic)
11. 渡邊豊、DNA のメチル化に影響を与える内在性アンチセンス転写産物のスクリーニン

グ、日本遺伝学会第 80 回大会、2008 年 9 月 4 日、名古屋

12. 三瀬名丹、ES/EG 細胞試験管内分化系を用いた生殖細胞研究：新規レポーターES/EG 細胞の樹立とその分化能の解析、日本遺伝学会第 80 回大会、2008 年 9 月 4 日、名古屋
13. 杉本道彦、雌マウス PGC における X 染色体再活性化のタイミングと DNA メチレーションの変化、日本遺伝学会第 80 回大会、2008 年 9 月 4 日、名古屋

[図書] (計 3 件)

1. 阿部訓也、「新しいリサーチツールとしてのバイオイメージング (蛍光イメージングを中心に)」エル・アイ・シー、モデル動物利用マニュアル 生物機能モデルと新しいリソース・リサーチツール、2011 年、pp. 601-610
2. 阿部訓也、「胚性幹細胞・生殖細胞の発生分化と核内構造動態」羊土社、実験医学増刊号「細胞核—遺伝情報制御と疾患」、2009 年、pp. 2767-2773

[その他]

ホームページ等

<http://www.brc.riken.jp/lab/mcd/mcd2/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

阿部 訓也 (ABE KUNIYA)

独立行政法人理化学研究所・動物変異動態解析技術開発チーム・チームリーダー

研究者番号：40240915

### (2) 研究分担者

三瀬 名丹 (MISE NATAN)

独立行政法人理化学研究所・動物変異動態解析技術開発チーム・開発研究員

研究者番号：00360644

杉本 道彦 (SUGIMOTO MICHIIHIKO)

独立行政法人理化学研究所・動物変異動態解析技術開発チーム・開発研究員

研究者番号：10373317

湧上 拓也 (FUCHIKAMI TAKUYA)

独立行政法人理化学研究所・動物変異動態解析技術開発チーム・開発研究員

研究者番号：00392100