

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2006～2010

課題番号：18108004

研究課題名(和文) 妊娠の制御と成立機構のリモデリング

研究課題名(英文) Remodeling on molecular mechanisms of pregnancy establishment and regulation

研究代表者 今川 和彦

(Imakawa Kazuhiko)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授

研究者番号：00291956

研究成果の概要(和文)：妊娠・着床期特異的に発現される反芻動物(ウシやヒツジ)インターフェロン・タウ(IFNT)遺伝子発現制御機構の解明から、人為的にIFNT遺伝子の発現を制御できる培養細胞系を構築し、その中で新たな機能遺伝子を同定する。さらに、その遺伝子群を使いながら、最終的には妊娠・着床や胎盤形成のメカニズムを明らかにすることであった。

ウシIFNT遺伝子には2つのアイソフォームが存在する。その1つのIFNTc1では子宮側の反応としてMx2の発現が誘導されることを突き止めた。胚細胞と子宮細胞の共培養系では、妊娠子宮灌流液の添加によって胚CT-1細胞の遺伝子発現(CDX2, IFNT, EOMES)をin vivo様の発現を誘導することが出来た。伸長胚が子宮内膜に接着を開始するとIFNT遺伝子上流域のヒストン・タンパク(H3)のアセチル化が下がり、メチル化が上昇した。ウシ伸長胚は接着期(妊娠20日目前後)後期に上皮細胞でありながら間葉細胞系遺伝子を発現する。このことが胚・上皮細胞の子宮内膜上皮細胞への接着を可能にしている。さらに、早期妊娠診断技術の開発は北海道全農ETセンターとの共同研究で行っており、数種の新たな遺伝子を特定した。

いままで、着床から胎盤形成過程は「ブラックボックス」と呼ばれ、多くの現象は明らかにされていたが、それらのメカニズムは明らかにされてこなかった。本研究から様々な現象に対応・規定するメカニズムが明らかになってきた。今後とも、この一連の研究領域の進捗を止めることは許されない。

研究成果の概要(英文)：The goal of this study is to elucidate molecular mechanisms by which pregnancy is established in mammalian species. Among several bovine interferon tau (IFNT) genes, only two of them were expressed in vivo, one of IFNTs induced Mx2 expression by endometrial cells. Addition of uterine flushing media mimicked the expression of IFNT and CDX2/EOMES transcription factors in the endometrial and trophoblast CT-1 co-culture system. In the bovine uterus, attachment of elongated conceptus to the maternal epithelium induced changes in epigenetic status of IFNT gene: reduction in H3 acetylation and increase in H3 methylation. In addition, the conceptus expresses mesenchymal genes while keeping epithelial cell nature. Furthermore, several novel genes were identified during the pre-attachment period, which could be used to detect early pregnancy in the bovine species. Through these experimentations, novel mechanisms regulating pregnancy establishment could be established.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成18年度	18,000千円	5,400千円	23,400千円
平成19年度	17,000千円	5,100千円	22,100千円
平成20年度	17,000千円	5,100千円	22,100千円
平成21年度	17,000千円	5,100千円	22,100千円
平成22年度	17,000千円	5,100千円	22,100千円
総計	86,000千円	25,800千円	111,800千円

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学・応用動物科学

キーワード：動物、遺伝子、発現制御、妊娠、リモデリング、インターフェロン、トロホプラスト細胞、着床

#### 1. 研究開始当初の背景

これまで、生命は「受精」によって始まると言われていた。しかし、実際には多くの受精卵は初期胎盤の形成以前に死に至り、妊娠は成立しない。哺乳類特有の繁殖形態である妊娠の開始は、胚仔の子宮内膜への着床と胚仔由来の細胞を中心とした初期胎盤形成に始まる。したがって、例えば、胎盤を構成する主な胎児由来細胞である栄養膜(トロホプラスト)細胞の発生から、着床・胎盤形成を経て分娩に至るまでの一連の過程のいずれかで「トロホプラスト-子宮内膜-胎盤機能」に異常が生じた場合、哺乳類では次世代を残すことが不可能となる。この生命が始まる一連の過程で、個々の現象で発現している遺伝子群はかなり同定・解析されてきた。しかしながら、着床過程を再現する実験系がないばかりではなく、胎盤形成に至るメカニズムは未だに解明されていない。

#### 2. 研究の目的

具体的な目標として、以下の5項目を掲げた。

- ①トロホプラスト細胞株 IFNT 遺伝子発現制御モデル
- ②人為的制御可能な IFNT 遺伝子を持つトロホプラスト細胞株と子宮細胞での接着や浸潤過程の解析
- ③遺伝子改変トロホプラスト細胞株による接着から胎盤形成過程の解析
- ④IFNT 遺伝子改変 ES 細胞を用いてトランスジェニックや遺伝子ノックアウト・シバヤギの作出
- ⑤早期妊娠診断法の開発や上記知見のクローン動物への応用のための基礎実験

#### 3. 研究の方法

本研究の目標は、トロホプラスト細胞から時期(着床期)特異的な発現をする IFNT 遺伝子の発現制御機構と、この遺伝子の発現によって誘導される母体側と胚側の遺伝子群を明らかにすることによって、受胎の認識、胚の接着、浸潤から初期胎盤の形成までの理解を深めることにある。そのために、IFNT 遺伝子の発現を人為的に制御して得られるデータ、*in vivo* のサブトラクション法などから得られる情報と、固定・包埋させた全子宮の *in situ* ハイブリダイゼーションや免疫染色から得られるデータを比較しながら、*in vivo* により近い *in vitro* 系解析法の確立を図る。

購入機器のルミノメーターは遺伝子発現度合いの検証に用いられている。分光光度計

は、子宮組織や胚仔から抽出した RNA の解析に使用され、また、デスカッション顕微鏡は、免疫染色や *in situ hybridization* のデータ解析に用いられている。なお、上記の機器の使用頻度は週平均 4-5 日間である。

#### 4. 研究成果

申請時の記述：本研究の画期的な点は、過去 5 年間使用してきたヒト胎盤・絨毛性ガン細胞やヤギ胎盤から樹立された HTS-1 細胞ではなく、*de novo* の状態で IFNT を発現するヒツジやウシのトロホプラスト細胞株や TS(幹)細胞を用いることであった。IFNT 遺伝子発現に関与する核タンパク質群やこの遺伝子によって発現が誘導される遺伝子群を同定するトランスフェクション、ゲルシフトアッセイ、(脱)メチル化やアセチル化を含むクロマチン構造解析やサブトラクション法などやトロホプラスト細胞と子宮細胞の共培養技術や手法は当研究室において既に確立されていることから、本研究において得られる成果は非常に重要なものであることが予想される。

本研究の初年度は、ヤギやヒツジの胚仔から、ヤギ・トロホプラスト細胞株やヒツジ・トロホプラスト細胞株の樹立を目指し、その細胞で IFNT 遺伝子発現制御機構を検証しようとした。ウシ・トロホプラスト細胞での樹立法を参考にしながら再三にわたり細胞(株)樹立を試みたが、ヤギやヒツジ・トロホプラスト (TS) 細胞の樹立には至らなかった。

そこで、橋爪ら2001年に開発したウシ・トロホプラストBT-1細胞を用い、実験を進めていこうとした。ところがBT-1細胞は、すでに継代300代に達していて、IFNT産生が著しく低下していたか、あるいは全く発現しない状況であった。次に、米国フロリダ大学のEaly博士らが開発したCT-1細胞を取得することができたため実験が進むようになった。

具体的には、エピジェネティックな制御とトロホプラスト細胞特異的な転写因子 CDX2 (Imakawa et al., 2006)や GATA2/3 (Bai et al., 2009)にかなりの知見を得ただけではなく、当研究室が、世界の着床研究をリードしている。

トロホプラスト細胞における IFNT 遺伝子は 2 次元で存在するのではなく、3 次元構造を呈している。IFNT 遺伝子が活性化するためには、転写因子が揃うだけではなく、クロマチンの構造が緩み、転写因子群が結合できる状況を作らなければならない。これには、転写因子としての CDX2 の機能だけではなく、それが持つアセチル化能が必須である。

子宮内における胚仔 IFNT 遺伝子発現時には、IFNT 遺伝子を含むクロマチン構造が緩んだ状態 (euchromatin state) でなければならない。実際、ヒストン 3 (H3) タンパクのアセチル化度が高く、また H3 メチル化度が低いことは論文発表した (Sakurai et al., 2009)。妊娠子宮から回収した胚仔のクロマチン構造の解析では、胚仔が子宮内膜に接着を開始すると IFNT 遺伝子の H3 メチル化度が一気に上昇した (Sakurai et al., 2010; Bai et al., 2011)。このことは、接着という現象が IFNT 遺伝子の発現を制御していることを示唆している。また、この接着シグナルが何であるのかも検討している。

培養細胞評価系ではかなりの知見を得た。具体的には、ウシ子宮上皮細胞上に CT-1 細胞を共培養した。この時、ヒツジ子宮内膜組織培養液を添加すると、CT-1 細胞の IFNT と転写因子 CDX2 や EOMES の遺伝子発現がやや vivo の状態に近づいた。そこで今度は、培養液ではなく、ヒツジ子宮灌流液を同培養系に添加した。非妊娠 13 日や妊娠初期の灌流液は、子宮内膜培養液に近い反応を示したが、ヒツジ妊娠 15 日 (胚伸長後期) や妊娠 17 日 (胚接着開始期) の子宮灌流液を添加すると、CT-1 細胞が子宮上皮細胞に接着し始めるだけでなく、IFNT、CDX2 と EOMES の発現が子宮内胚仔のそれと同様の発現動態を示した。現在、子宮灌流液プロテオーム解析の準備中である。

細胞塊 (スフェロイド) の子宮内移植は、ヤギやヒツジでの TS 細胞作出の失敗を踏まえ、マウス TS、ES や iPS 細胞を用いている。ES 細胞に細胞塊を形成させ、周りからトロホプラスト機能発揮のための CDX2 遺伝子の導入を今までの導入法やレンチウイルス・ベクターを用いて行った。様々な遺伝子発現の解析から、ES 細胞でも胚盤胞様の構造を作らせることができ、また、それらは通常の初期胚・胚盤胞の遺伝子発現を呈することを確認した。さらに、マウス ES 細胞塊の子宮内移植では、着床、子宮の脱落膜反応の誘起や初期胎盤の形成までは確認した。しかしながら、本申請研究期間中に、この「細胞塊-胚移植」系で妊娠中期胎盤や内部細胞塊 (ICM) の形成までには至らなかった。

マウスの実験で得られた知見は、即ウシの培養細胞実験系に活かされる。ウシの子宮内膜や CT-1 細胞にこだわらない実験・評価系を確立するために、子宮内膜細胞の不死化やウシ iPS 細胞の作出を行った。なお、細胞の不死化は国立がんセンターの清野透部長、iPS 細胞作出は東大・医科研・中内啓光教授のサポートで行われた。不死化子宮細胞の作出は、本申請研究終了後も引き続き行っている。

それと併行して、2年目 (2007年) から3年目 (2008年) にかけて、既存のマウス ES、ト

ロホプラスト幹細胞 TS (連携研究者・田中 智准教授) や iPS (医科研・中内啓光教授) 細胞を取得し、初期胚や胚盤胞の構築・再構築によるスフェロイド (細胞塊) を作り、偽妊娠マウスの子宮に胚移植する実験を重ねた。ところが、スフェロイドの子宮内移植で、着床、脱落膜形成 (母体・子宮内膜の反応) や胎盤様構造までは作らせることができるが、マウスの正常妊娠で見られる胎盤構造や、Embryo の発達までは出来なかった。今後、この実験系で胚そのものの発達や胎盤構造を作り出させることができれば、iPS 細胞から生命体を作りださせることが可能になるかもしれない。

早期妊娠診断技術の開発は、北海道・全農 ET センター・青柳敬人所長や出田篤志主任研究者らと行った (Ideta et al., 2010)。その候補因子として IFNT ではなく、PAG (pregnancy associated glycoprotein) を中心に開発を急いでいる。また、初期妊娠期の新たな因子と見つかった versican での検証も引き続き行っている。

これまで、個々の事象やそれに伴う接着因子などの発現が解析されてきた。これからは、個々の事象を検証することと、一事象が次の事象に繋がるためのメカニズムを解析し、胎盤形成までの一連の流れとして検証されなければならない。

いままで、着床から胎盤形成過程は「ブラックボックス」と呼ばれ、多くの現象が明らかにされていたが、それらの制御やメカニズムは明らかにされてこなかった。本研究から様々な現象に対応・規定するメカニズムが明らかになってきた。今後、この一連の研究領域の進捗を止めることは許されない。

## 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 Imakawa K, Kim M-S, Matsuda-Minahata F, Ishida S, Iizuka M, Suzuki M, Chang K-T, Echterkamp SE, Christenson RK. Regulation of the ovine interferon-tau gene by a blastocyst-specific transcription factor, Cdx2. *Mol. Reprod. Develop.*, 73: 559-567 (2006).
- ② Imakawa K, Imai M, Sakai A, Suzuki M, Nagaoka K, Sakai S, Lee A-R, Chang K-T, Echterkamp SE, Christenson RK. Regulation of conceptus adhesion by endometrial CXC chemokines during the implantation period in sheep. *Mol. Reprod. Develop.*, 73: 850-858 (2006).
- ③ Takahashi T, Isuzugawa K, Murase Y, Imai M, Yamamoto S, Iizuka M, Akira S, Bahr GM, Momotani E, Hori M, Ozaki

- H, Imakawa K. Up-regulation of NOD1 and NOD2 through TLR4 and TNF-alpha in LPS-treated murine macrophages. *J. Vet. Med. Sci.*, 68: 471-478 (2006).
- ④ Rider V, Isuzugawa K, Twarog M, Jones S, Cameron B, Imakawa K, Fang J. Progesterone initiates Wnt-beta-catenin signaling but estradiol is required for nuclear activation and synchronous proliferation of rat uterine stromal cells. *J. Endocrinol.*, 191: 537-548 (2006).
- ⑤ Nagaoka K, Tanaka T, Imakawa K, Sakai S. Involvement of RNA binding proteins AUF1 in mammary gland differentiation. *Exp. Cell Res.*, 313: 2937-2945 (2007).
- ⑥ Kim E, Lee JW, Baek DC, Lee SR, Kim MS, Kim SH, Imakawa K, Chang KT. Identification of novel retromer complexes in the mouse testis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 375: 16-21 (2008).
- ⑦ Haneda S, Nagaoka K, Nambo Y, Kikuchi M, Nakano Y, Matsui M, Miyake Y, Macleod JN, Imakawa K. Interleukin-1 receptor antagonist expression in the equine endometrium during the peri-implantation period. *Domest. Anim. Endocrinol.*, Jan. 7 (2009).
- ⑧ Nagaoka K, Aoki F, Hayashi M, Muroi Y, Sakurai T, Itoh K, Ikawa M, Okabe M, Imakawa K, Sakai S. L-amino acid oxidase plays crucial role in host defense in the mammary glands. *FASEB J.*, Mar. 10 (2009).
- ⑨ Sakurai T, Sakamoto A, Muroi Y, Bai H, Nagaoka K, Tamura K, Takahashi T, Hashizume K, Sakatani M, Takahashi M, Godkin JD, Imakawa K. Induction of endogenous tau interferon gene transcription by CDX2 and high acetylation in bovine non-trophoblast cells. *Biol. Reprod.*, Feb. 11 (2009).
- ⑩ Tanaka T, Haneda S, Imakawa K, Sakai S and Nagaoka K (2009) A microRNA, miR-101a, controls mammary gland development by regulating cyclooxygenase-2 expression. *Differentiation* 77: 181-187.
- ⑪ Bai H, Sakurai T, Kim MS, Muroi Y, Ideta A, Aoyagi Y, Nakajima H, Takahashi M, Nagaoka K and Imakawa K (2009) Involvement of GATA transcription factors in the regulation of endogenous bovine interferon-tau gene transcription. *Mol Reprod Develop* 76: 1143-1152.
- ⑫ Muroi Y, Sakurai T, Hanashi A, Kubota K, Nagaoka K and Imakawa K (2009) CD9 regulates transcription factor GCM1 and ERVWE1 expression through the cAMP/protein kinase A signaling pathway. *Reproduction* 138: 945-951.
- ⑬ Imakawa K, Sato D, Sakurai T and Godkin JD (2009) Molecular mechanisms associated with conceptus-endometrium interactions during the peri-implantation period in ruminants. *J Mamm Ova Res* 26: 98-110.
- ⑭ Hanashi A, Konno T, Sakurai T and Imakawa K (2009) Acquisition and development of placenta through viral infection, integration and function. *J Mamm Ova Res* 26: 214-220.
- ⑮ Sakurai T, Bai H, Konno T, Ideta A, Aoyagi Y, Godkin JD and Imakawa K. (2010) Function of a transcription factor CDX2 beyond its trophoblastic lineage specification. *Endocrinology* 151: 5873-5881.
- ⑯ Nakaya Y, Shojima T, Yasuda J, Imakawa K and Miyazawa T (2010) Epigenetic regulation of the 5'-proximal CpG island of human porcine endogenous retrovirus subgroup A receptor 2/GPR172B. *Microbes and Infection* 13: 49-57.
- ⑰ Ideta A, Hayama K, Nakamura Y, Sakurai T, Tsuchiya K, Tanaka S, Yamaguchi T, Fujiwara H, Imakawa K and Aoyagi Y (2010) Intrauterine administration of peripheral blood mononuclear cells enhances early development of the pre-implantation bovine embryo. *Mol Reprod Develop* 77: 954-962.
- ⑱ Baba K, Nakaya Y, Shojima T, Muroi Y, Imakawa K and Miyazawa T (2010) Identification of novel class II endogenous retroviruses which are transcribed in bovine placenta. *J. Virology* 85: 1237-1245.
- ⑲ Park S-J, Huh J-W, Kim Y-H, Kim J-S, Song B-S, Kim S-H, Kim E, Lee S-R, Kim S-U, Kim H-S, Imakawa K and Chang K-T (2011) Quantitative analysis of retromer complex-related genes during embryo development in the mouse. *Mol Cells* 31: 1-10.
- ⑳ Kikuchi M, Nakano Y, Nambo Y, Haneda S, Matsui M, Miyake Y, Macleod JN, Nagaoka K and Imakawa

K (2011) Production of calcium maintenance factor Stanniocalcin-1 (STC1) by the equine endometrium during the early pregnant period. *J. Reprod Develop* 57: 203-211.

[学会発表] (計 72 件)

- ① 櫻井敏博、坂本淳史、Godkin JD、Ealy AD、今川和彦 エピジェネテックによる胚性インターフェロン・タウの時期・細胞特異的な発現制御機構の解明 第 100 回日本繁殖生物学会大会、東京大学 (2007 年)
- ② 佐藤大祐、金 民洙、室井喜景、櫻井敏博、坂本淳史、永岡謙太郎、今川和彦 トロホプラスト細胞特異的転写因子 Eomes による時期特異的な胚性インターフェロン・タウ遺伝子発現機構の解析 第 100 回 日本繁殖生物学会大会、東京大学 (2007 年)
- ③ 室井喜景、櫻井敏博、永岡謙太郎、今川和彦 ウシ・トロホプラスト細胞の着床期に発現変化するレトロトランスポゾン由来新規遺伝子の機能解析 日本畜産学会 第 109 回大会、茨城大学 (2008 年)
- ④ 佐藤大祐、櫻井敏博、唄 花子、室井喜景、奥田 潔、永岡謙太郎、今川和彦 子宮灌流液と子宮内膜上皮細胞によるウシ栄養膜細胞の遺伝子発現調節機構の解析 第 101 回 日本繁殖生物学会大会 九州大学 (2008 年)
- ⑤ 櫻井敏博、唄 花子、室井喜景、永岡謙太郎、今川和彦 転写因子 Cdx2 によるインターフェロン・タウ遺伝子座におけるヒストン H3 アセチル化就職の可能性 第 101 回 日本繁殖生物学会大会 九州大学 (2008 年)
- ⑥ 山越祥子、唄 花子、櫻井敏博、室井喜景、永岡謙太郎、岡田幸之助、友金 弘、今川和彦 IFNT 遺伝子発現制御機構への TEAD4 の関与 日本畜産学会第 110 回大会 日本大学生物資源科学部 (2009 年)
- ⑦ 櫻井敏博、唄 花子、室井喜景、永岡謙太郎、今川和彦 転写因子 CDX2 によるクロマチン構造変化 日本畜産学会第 110 回大会 日本大学生物資源科学部 (2009 年)
- ⑧ 唄 花子、櫻井敏博、室井喜景、永岡謙太郎、今川和彦 トロホプラスト細胞における転写因子 GATA ファミリーの発現動態および発現部位 日本畜産学会第 110 回大会 日本大学生物資源科学部 (2009 年)
- ⑨ 室井喜景、窪田健太郎、櫻井敏博、永岡謙太郎、今川和彦 膜タンパク質 CD9 はヒト・トロホプラスト細胞における syncytin-1 の発現を制御する 日本畜産学会第 110 回大会 日本大学生物資源科学部 (2009 年)
- ⑩ 今川和彦、櫻井敏博、室井喜景 レトロエレメントのダイナミズム「家畜の胎盤形成」 第 147 回 日本獣医学会学術集会 宇都宮 (2009 年)
- ⑪ Sakurai T, Bai H, Muroi Y, Nagaoka K, Godkin JD and Imakawa K. The novel role of Cdx2 in trophectodermal gene expression during peri-implantation period. 42<sup>nd</sup> Annual Meeting, Society for the Study of Reproduction, Pittsburgh, PA, USA, (2009)
- ⑫ Muroi Y, Sakurai T, Kubota K, Hanashi A, Nagaoka K and Imakawa K. Regulation of syncytin-1 gene expression by membrane protein CD9 through a signaling pathway cAMP/PKA and transcription factor GCMA. 42<sup>nd</sup> Annual Meeting, Society for the Study of Reproduction, Pittsburgh, PA, USA, (2009).
- ⑬ Bai H, Sakurai T, Muroi Y, Nagaoka K, Godkin JD and Imakawa K. Involvement of GATA transcription factors in trophoblast-specific regulation of bovine interferon-tau gene transcription. 42<sup>nd</sup> Annual Meeting, Society for the Study of Reproduction, Pittsburgh, PA, USA, (2009).
- ⑭ 櫻井敏博、唄 花子、金野俊洋、麻生 久、山口高弘、今川和彦 トロホプラスト細胞および腸管上皮細胞に発現する CDX2 の役割 第 102 回 日本繁殖生物学会大会、近畿大学農学部 (2009 年)
- ⑮ 柳田絢加、崔 泰生、今川和彦 マウス iPS (induced pluripotent stem) 細胞からトロホプラスト細胞への分化 第 102 回 日本繁殖生物学会大会、近畿大学農学部 (2009 年)
- ⑯ 唄 花子、櫻井敏博、金野俊洋、高橋昌志、今川和彦 転写因子 GATA の IFNT 遺伝子発現制御への関与 第 102 回 日本繁殖生物学会大会、近畿大学農学部 (2009 年)
- ⑰ 出田篤志、羽山 功、中村雄気、櫻井敏博、土屋加那美、田中紗智、山口高弘、藤原 浩、今川和彦、青柳敬人 ウシ胚移植前の末梢血単核球細胞の子宮内注入はトロホプラストの伸長を促進する 第 103 回 日本繁殖生物学会大会、北里大学 (2010 年)
- ⑱ 山越祥子、茶園貴志、櫻井敏博、出田篤志、青柳敬人、今川和彦、金野俊洋 着床過程におけるウシ栄養膜細胞の分化: 転写因子 Snail ファミリーを介した上皮間葉系転換 第 103 回 日本繁殖生物学会大会、北里大学 (2010 年)
- ⑲ 唄 花子、櫻井敏博、染谷洋平、金野俊洋、今川和彦、出田篤志、青柳敬人 転写因子 GATA によるウシ着床期栄養膜細胞におけ

る遺伝子発現制御 第 103 回 日本繁殖生物学大会、北里大学 (2010 年)

- ⑳ Nakaya Y, Koshi K, Kizaki K, Baba K, Imakawa K, Hashizume K and Miyazawa T  
Functional characterization and expression profiles of bovine endogenous retrovirus K envelope protein. The 22<sup>nd</sup> Workshop on Retroviral Pathogenesis, Irvine, CA, USA, (2010)

[図書] (計 5 件)

- ① 今川和彦 いざ“生”の扉へ：クローンとエピジェネティックの新展開、アドスリー (販売 丸善) 180 ページ (2006)
- ② 今川和彦 家畜における単絨毛膜性双胎 In: 図説 ART マニュアル (森 崇英、久保春海、岡村 均 編) pp296-301 永井出版 (2006)
- ③ 今川和彦、櫻井敏博、金野俊洋 生殖医療のトピックス：着床関連遺伝子研究の最前線 臨床婦人科産科 63 pp1433-1437 医学書院(2009)
- ④ 今川和彦 着床発達遺伝子 In: 生殖卵巣学：基礎知識と臨床の進展 (石塚文平、鈴木秋悦 編) 医歯薬出版株式会社 (2011)
- ⑤ 今川和彦 妊娠と分娩 In: 新動物生殖学 朝倉書店 (2011)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/ikushu/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

今川和彦 (Imakawa Kazuhiko)  
東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授

研究者番号：00291956

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者

田中 智 (TANAKA TOMO)  
東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授  
研究者番号：90242164

### (3) 連携研究者

眞鍋 昇 (MANABE NOBORU)  
東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授  
研究者番号：80243070