

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09787

研究課題名(和文) 初期胚培養環境が哺乳類受精卵・子孫に及ぼす遺伝子変化に関する研究

研究課題名(英文) Genetic alteration from in-vitro culture environment in mammalian offspring born through in vitro fertilization

研究代表者

久慈 直昭 (NAOKI, KJI)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：80169987

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：胚体外培養液中オクタン酸(以下OA)濃度の影響を検討した。遺伝子組換えヒトアルブミン0.5%w/v、N-acetyl tryptophan 400 μMと、OAを0、400、600 μMそれぞれ加えたKSOM培養液中で、マウス体外受精胚を胚盤胞まで培養、移植した。雌の平均出生体重は $1.08 \pm 0.06g$ 、 $1.15 \pm 0.09g$ 、 $1.45 \pm 0.05g$ と、OA濃度増加とともに増加する傾向にあった(0 μM群と600 μM群は $p=0.05$)。雄ではOA濃度による出生体重差は見られず、また生後4週までの体重も雄雌とも各群間で有意差は見られなかった

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト体外受精由来出生(凍結胚移植由来)児は自然妊娠児に比較して出生体重が重いことが知られており、体外胚培養によって胚が受ける影響についての関心は高いが、影響を来す因子やその遺伝子変化については詳しく解明されていない。ヒト体外受精培養液のほぼすべてに、生理的濃度の1000倍以上のオクタン酸(以下Octanoic Acid、以下OA)が添加されている。我々はOAがマウス胚にとりこまれ、エネルギー代謝に利用されていることを報告している。

本研究の成果は、OAがヒト体外培養中に胚に影響する可能性を示唆するとともに、その病因解明のモデル系を提供する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The effect of octanoic acid (OA) in the embryo culture medium was investigated. Mouse embryos were cultured in KSOM culture medium containing 0.5% w/v of recombinant human albumin, 400 mM of N-acetyl tryptophan, and 0, 400, and 600 mM of OA, respectively. The blastocyst development rates were 32/34 (94%), 28/36 (78%), and 28/40 (70%), respectively, significantly decreased with increasing OA concentration. After embryo transfer to pseudo-pregnant female mice, average birth weight of female pup were $1.08 \pm 0.06 g$, $1.15 \pm 0.09 g$, and $1.45 \pm 0.05 g$, tended to increase with increasing OA concentration ($p = 0.05$ in the 0 μM group and 60 μM group). However, in males, there was no difference in birth weight due to OA concentration, and there was no significant difference in weight up to 4 weeks after birth both in males and females. It was suggested that exposure to high concentrations of octanoic acid during embryo culture could increase birth weight in females.

研究分野：生殖医療

キーワード：マウス 体外受精 オクタン酸 インプリンティング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒト体外受精由来出生児と自然妊娠児では出生体重に差があることが報告されていることから、ヒト体外受精・胚培養操作によって胚がうける影響についての関心は高い。

現在ヒト体外受精初期胚培養液のほぼすべてに含まれるヒト血清アルブミン (Human Serum Albumin、以下 HSA) は血液由来製剤であるため、混入ウイルス不活化の目的で 60、10 時間の低温殺菌が必須とされている。この低温殺菌中のアルブミン熱変性 (重合) を抑制するため、オクタン酸 (以下 Octanoic Acid、以下 OA) および N-acetyl tryptophane (以下 NAT) がそれぞれアルブミン 1g あたり 80 μ mol 添加されており (培養液内の最終濃度として 400 から 800 μ M 程度以上) これはヒト血清中の OA 濃度 (0.2 μ M 程度) と比較して異常に高い。

培養液中の OA 濃度はマウス胚発育や胎盤重量に関与していることが報告されている。一方我々は OA がマウス胚培養液中で代謝され、TCA 回路に取り込まれることを発見・報告している。

2. 研究の目的

本研究では、マウス受精卵が胚盤胞期までの体外培養期間中に高濃度 OA に曝露することにより、当該胚およびそれから出生する産仔の形質や遺伝子にどのような影響を与えるかを解析する。そこから、ヒト体外受精法で体外培養中に胚に起こる変化のモデル系を構築する。

3. 研究の方法

(1) (KSOM 培養液中での至適アルブミン濃度の決定 ; 2019 年度)

(OA を添加していない) 遺伝子組換えヒトアルブミン (recombinant Human Albumin、以下 rHA) 1.0% 添加 KSOM (rHA は非加熱) に 0-1200 μ M の OA を添加し、凍結融解マウス 1 細胞期胚を用いて OA 濃度による胚発生率の違いを検討した。また同様の培養系において、OA を添加しない KSOM において、rHA 濃度を 1.0% と 0.1% 添加した場合の、マウス胚発生率を検討した。

(2) (アルブミン加熱滅菌時での培養液至適条件の検討 ; 2020 年度)

2019 年の実験では、アルブミンが加熱されていないため、実際のヒト体外受精培養液とは条件が異なる可能性がある。また、ヒト体外受精培養液では OA とともに NAT も添加されている。そこでヒト体外受精培養液と同様に OA、NAT を加え、低温滅菌を行った rHA 濃厚液 (20% 液) を、0.5-1.0% になるように KSOM に加え、1 細胞期マウス胚を培養、胚発生率を検討した。

(3) (アルブミン 0.5%w/v 添加 KSOM 中でのオクタン酸濃度が胚発生に与える影響 ; 2021 年度)

マウス体外受精胚を 1 細胞より胚盤胞まで、上記 2) の方法で加熱滅菌した rHA (80 μ mol/1g rHA の NAT、および 80-120 μ mol/1g rHA の OA を含む) を 0.5% 添加した KSOM (溶液中の最終濃度 400 μ M NAT、400 - 600 μ M OA 濃度存在下) で培養し、胚発生率、胚盤胞移植後の着床率、出産直前に帝王切開で出生した胎仔重量、その後 4 週までの新生仔体重を計測した。

4. 研究成果

(1) (KSOM 培養液中での至適アルブミン濃度の決定 ; 2019 年度)

rHA 1.0%に添加するオクタン酸濃度 0% (対照) 400 μ M、800 μ M、1200 μ M ではそれぞれ胚盤胞発生率は 53%、27%、27%、13%と明らかにオクタン酸を高濃度添加するほど発生率が低下した。

表 1. KSOM 培養液中での至適アルブミン濃度の決定 (1)

濃度	供試胚数	媒精 72h 後 胚盤胞への発生率 (%)	媒精 96h 後 胚盤胞への発生率 (%)
0 μ M	30	0(0)	16(53.3)
400 μ M	30	0(0)	8(26.7)
800 μ M	30	0(0)	5(16.7)
1,200 μ M	30	0(0)	4(13.3)

一方、オクタン酸を含まない培養液において、新鮮胚を用いて検討したところ、rHA 0.1%と rHA 1.0%で 1 細胞期胚の胚盤胞発生率に 82.5%と 55.0%と、添加アルブミンが高濃度になるにつれて発生率が有意に低下した

表 2. KSOM 培養液中での至適アルブミン濃度の決定 (2)

濃度	供試胚数	媒精 72h 後 胚盤胞への発生率 (%)	媒精 96h 後 胚盤胞への発生率 (%)
KSOMaa + 0.1%IBUKI	40	1(2.5)	33(82.5)
KSOMaa + 1%IBUKI	40	0(0)	22(55.0)
KSOMaa + 1%IBUKI (0 μ M)	20	0(0)	12(60.0)
KSOMaa + 1%IBUKI (1,200 μ M)	20	0(0)	3(15.0)

(2) (アルブミン加熱滅菌時での培養液至適条件の検討 ; 2020 年度)

96 時間の培養後、0.5%rHA/400 μ M OA・NAT 添加群、および 1.0%rHA/800 μ M OA・NAT 添加群の胚盤胞発生率はそれぞれ 93%、43%であった。一方、0.5%rHA/400 μ M NAT 添加群、および 1.0%rHA/800 μ M NAT 添加群の胚盤胞発生率はそれぞれ 80%、57%であった (表 3)。

表 3. アルブミン加熱滅菌時での培養液至適条件の検討

濃度	供試胚数	媒精 24h 後 2 細胞期胚数	媒精 96h 後 胚盤胞への発生率 (%)
A 液添加 KSOM 原液	15	14	8(57.1)
A 液添加 KSOM 1/2 希釈	15	15	12(80.0)

B液添加 KSOM 原液	15	14	6(42.9)
B液添加 KSOM 1/2 希釈	15	14	13(92.9)

(3) (アルブミン 0.5%w/v 添加 KSOM 中でのオクタン酸濃度が胚発生に与える影響 ; 2021 年度) 0.5%rHA 添加 KSOM 中で、添加 OA 0 μ M 群、400 μ M 群、600 μ M 群における胚盤胞発生率は、それぞれ 32/34 (94%)、28/36 (78%)、28/40 (70%) と、添加 OA 濃度上昇に伴って有意に低下した (表 4)。

表 4 . オクタン酸濃度が胚発生に与える影響
(胚発生率、アルブミン 0.5%)

濃度	供試胚数	媒精 96h 後 胚盤胞への発生率(%)
rHA0.5%	37	27(73.0)
rHA0.5% + NAT	34	32(94.1) _a
rHA0.5% + NAT + OA400 (加熱)	36	28(77.8) _b
rHA0.5% + NAT + OA600 (加熱)	40	28(70.0) _c

; 異符号間で有意差有り

(4) 新生仔体重は雌の出生体重 (表 5 , 0w) で $1.08 \pm 0.06g$ 、 $1.15 \pm 0.09g$ 、 $1.45 \pm 0.05g$ と、 $p=0.05$ で OA 濃度増加とともに出生体重が増加する傾向にあった (0 μ M 群と 600 μ M 群は有意差有り) (表 5)。ただし、雄の新生仔にはこの差は見られず、また生後 1 週、2 週、3 週、4 週の体重も雄雌ともに各群間で有意な差は見られなかった。

(5) 考察・結論

2016 年から 2018 年にかけて、我々は rHA 0.1% 添加 KSOM において、最終濃度 400 - 1200 μ M の OA 投与が胚の発育を阻害し、また発育胚盤胞移植後の胎仔出生体重・出生後の発育が変化した¹。この結果は、前述したヒト体外受精由来児 (凍結胚移植由来児) の出生体重が自然妊娠や新鮮胚移植児と差があるというエビデンスと一致しており、非常に興味深い。

ただ、1) ヒト胚培養液中における HSA/rHA 濃度は 0.5-1.0% と、マウス胚に比べると高濃度であること、2) ヒト胚培養液中では OA の他に NAT も添加されていること、3) アルブミンは低温滅菌 (加熱) された後に添加されていること、など、実験条件とヒト胚培養液では異なる条件となっている。

表 5 . アルブミン 0.5%w/v 添加 KSOM 中でのオクタン酸濃度が胚発生に与える影響

(g)

/週	0	1	2	3	4
----	---	---	---	---	---

rHA0.5%	1.5	4.9	7.4	8.9	13.7
rHA0.5% + NAT	1.4	5.0	7.6	10.0	15.3
rHA0.5% + NAT + OA400 (加熱)	1.4	4.0	6.6	8.3	12.2
rHA0.5% + NAT + OA600 (加熱)	1.4	4.6	7.7	10.0	17.0

/週	0	1	2	3	4
rHA0.5%	1.3	4.5	7.0	7.9	12.3
rHA0.5% + NAT	1.1 ^a	4.3	7.0	8.8	13.8
rHA0.5% + NAT + OA400 (加熱)	1.2	5.0	7.5	8.7	12.4
rHA0.5% + NAT + OA600 (加熱)	1.5 ^a	4.6	7.0	9.1	12.8

; 同符号間で有意差有り (p<0.05)

; メスの出生体重、D液とB液は p = 0.06

そこで、可能な限りヒト胚培養液に近い培養液を作成してマウス胚を培養し、移植後の胎仔への影響がどうなるかを検討するため、今回の研究を行った。

2019年度、2020年度の実験では、rHAを1.0%以上添加するとOA非添加でも発生率が大幅に低下するが、0.5%rHA添加では、NATを加え、低温滅菌をしたrHAを用いても90%程度の胚盤胞発生率が得られた。この結果を踏まえて、2021年度の実験では最終濃度0.5%rHA(加熱滅菌後)、400-600 μM OA、400 μM NATの実験群と対照(最終濃度0.5% rHA(非加熱)、0-400 μM NAT)を用いてマウス1細胞期胚を培養した。その結果、雌でOA濃度上昇に伴って出生体重が増加する傾向を認めた。

今回用いた最終濃度0.5%rHA(加熱滅菌後)、400-600 μM OA、400 μM NATという条件は、ヒト体外受精胚で使用されている濃度であり、2016-2018年度と同様の結果が得られたことは非常に興味深く、ヒト体外受精における胚培養のモデルとなる可能性がある。現在、各OA濃度で発生したマウス胚盤胞の遺伝子発現解析を実施中であり、その結果を待って論文作成・投稿予定である。

結論として、培養液中のOA濃度増加に伴い、胚盤胞発生率は低下したが、移植後に出生した新生仔の出生体重は雌で有意に増加した。一方雄では出生体重の差は明らかでなく、また雄、雌とも生後1週から4週までの発育には各群間で差は認められなかった。雌で発現した出生体重増加傾向は、ヒトの体外胚培養(体外受精治療)における胚への影響(出生体重の増加)と同じ傾向があった。

ⁱ AMED 科学研究費成果報告書。研究課題「初期胚・多能性幹細胞培養におけるオクタン酸を中心とした脂肪代謝の研究」2016 - 2018

<https://kaken.nii.ac.jp/file/KAKENHI-PROJECT-15K10692/15K10692seika.pdf>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Utsunomiya T, Yao T, Itoh H, Kai Y, Kumasako Y, Setoguchi M, Nakagata N, Abe H, Ishikawa M, Kyono K, Shibahara H, Tsutsumi O, Terada Y, Fujii S, Yanagida K, Yokoyama M, Niimura S, Endo T, Fukuda Y, Inoue M, Kono T, Kuji N, Tawara F, Yoshida H, Yokota Y, Tada Y.	4. 巻 11;21(1)
2. 論文標題 Creation, effects on embryo quality, and clinical outcomes of a new embryo culture medium with 31 optimized components derived from human oviduct fluid: A prospective multicenter randomized trial.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol.	6. 最初と最後の頁 e12459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12459.	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 Saito N, Itakura M, Sasaoka T.	4. 巻 17
2. 論文標題 D1 Receptor Mediated Dopaminergic Neurotransmission Facilitates Remote Memory of Contextual Fear Conditioning.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Behav Neurosci.	6. 最初と最後の頁 16:751053.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnbeh.2022.751053.	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 Miura K, Kobayashi T, Zhang Z, Prasoon P, Hirose Y, Ishikawa H, Takizawa K, Sakata J, Miura S, Sasaoka T, Wakai T.	4. 巻 54(2)
2. 論文標題 Establishment of a Long-Term Survival Swine Model for the Observation of Transplanted Islets: a Preliminary Step in an Allogeneic Transplant Experiment.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transplant Proc.	6. 最初と最後の頁 507-512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.	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 Sotoyama H, Inaba H, Iwakura Y, Namba H, Takei N, Sasaoka T, Nawa H.	4. 巻 36(2)
2. 論文標題 The dual role of dopamine in the modulation of information processing in the prefrontal cortex underlying social behavior.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 e22160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202101637R.	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 Liu N, Iijima A, Iwata Y, Ohashi K, Fujisawa N, Sasaoka T, Hasegawa I.	4. 巻 4:12(1)
2. 論文標題 Mental construction of object symbols from meaningless elements by Japanese macaques (<i>Macaca fuscata</i>).	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-07563-z.	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 Tanaka-Yachi R, Aizawa K, Shimizu K, Akutsu H, Nakamura K.	4. 巻 23
2. 論文標題 Low-density cell culture enhances hepatic function through tight junction formation in HepG2 cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol Cell.	6. 最初と最後の頁 23
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 Inoue M, Tanaka Y, Matsushita S, Shimozaki Y, Ayame H, Akutsu H.	4. 巻 19;14(3)
2. 論文標題 Xenogeneic- Free Human Intestinal Organoids for Assessing Intestinal Nutrient Absorption.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14030438. PMID: 35276796; PMCID: PMC8838315.	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 Sasaki Y, Yamada T, Tanaka S, Sekizawa A, Hirose T, Suzumori N, Kaji T, Kawaguchi S, Hasuo Y, Nishizawa H, Matsubara K, Hamanoue H, Fukushima A, Endo M, Yamaguchi M, Kamei Y, Sawai H, Miura K, Ogawa M, Tairaku S, et al .	4. 巻 47(10)
2. 論文標題 Consortium. Evaluation of the clinical performance of noninvasive prenatal testing at a Japanese laboratory.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 3437-3446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14954. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34355471.	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 Kawahata I, Sekimori T, Wang H, Wang Y, Sasaoka T, Bousset L, Melki R, Mizobata T, Kawata Y, Fukunaga K.	4. 巻 8;9(1)
2. 論文標題 Dopamine D2 Long Receptors Are Critical for Caveolae-Mediated -Synuclein Uptake in Cultured Dopaminergic Neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines.	6. 最初と最後の頁 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9010049. PMID: 33429895; PMCID: PMC7826971.	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 Miyajima K, Kawamoto C, Hara S, Mori-Kojima M, Ohye T, Sumi-Ichinose C, Saito N, Sasaoka T, Metzger D, Ichinose H.	4. 巻 Jan-Jun;296
2. 論文標題 Tyrosine hydroxylase conditional KO mice reveal peripheral tissue-dependent differences in dopamine biosynthetic pathways.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 100544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100544. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33737022; PMCID: PMC8076703.	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 Tanuma-Takahashi A, Inoue M, Kajiwara K, Takagi R, Yamaguchi A, Samura O, Akutsu H, Sago H, Kiyono T, Okamoto A, Umezawa A. Tanuma-Takahashi A, Inoue M, Kajiwara K, Takagi R, Yamaguchi A, Samura O, Akutsu H, Sago H, Kiyono T, Okamoto A, Umezawa A.	4. 巻 25;12(1)
2. 論文標題 Restoration of keratinocytic phenotypes in autonomous trisomy-rescued cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Res Ther.	6. 最初と最後の頁 476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-021-02448-w. PMID: 34433490; PMCID: PMC8390253.	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 Fukuda A, Hazelbaker DZ, Motosugi N, Hao J, Limone F, Beccard A, Mazzucato P, Messana A, Okada C, San Juan IG, Qian M, Umezawa A, Akutsu H, Barrett LE, Eggan K.	4. 巻 14;16(9)
2. 論文標題 De novo DNA methyltransferases DNMT3A and DNMT3B are essential for XIST silencing for erosion of dosage compensation in pluripotent stem cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports.	6. 最初と最後の頁 2138-2148
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 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 Fears R, Akutsu H, Alentajan-Aleta LT, Caicedo A, Campos de Carvalho AC, Cornish J, Cossu G, Dierckxsens G, El-Badri N, Griffin G, Chingo-Ho Hsieh P, Inamdar MS, Kumar P, Abraham CM, Maciulaitis R, Al Mahtab M, O'Brien FJ, Pepper MS, Meulen VT.	4. 巻 10;16(8)
2. 論文標題 Inclusivity and diversity: Integrating international perspectives on stem cell challenges and potential.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports.	6. 最初と最後の頁 1847-1852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2021.07.003. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34329597; PMCID: PMC8365097.	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 Motosugi N, Okada C, Sugiyama A, Kawasaki T, Kimura M, Shiina T, Umezawa A, Akutsu H, Fukuda A.	4. 巻 8;35(10)
2. 論文標題 Deletion of lncRNA XACT does not change expression dosage of X-linked genes, but affects differentiation potential in hPSCs.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 109222
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 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 Tsuchida N, Kojima J, Fukuda A, Oda M, Kawasaki T, Ito H, Kuji N, Isaka K, Nishi H, Umezawa A, Akutsu H.	4. 巻 1;89
2. 論文標題 Transcriptomic features of trophoblast lineage cells derived from human induced pluripotent stem cells treated with BMP 4.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 :20-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2019.10.006. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31675487.	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 Tezuka A, Shiina K, Fujita Y, Nemoto Y, Nakano H, Fujii M, Yazaki Y, Yamashita J, Sakai Y, Kuji N, Nishi H, Chikamori T.	4. 巻 27;21(5)
2. 論文標題 Efficacy of combined estrogen-progestin hormone contraception therapy for refractory coronary spastic angina in very young women.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cardiol Cases	6. 最初と最後の頁 200-203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2020.02.001. PMID: 32373248; PMCID: PMC7195567.	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 C, Nagahori M, Fujii T, Yokoyama K, Yoshimura N, Kobayashi T, Yamagami H, Kitamura K, Takashi K, Nakamura S, Naganuma M, Ishihara S, Esaki M, Yonezawa M, Kunisaki R, Sakuraba A, Kuji N, Miura S, Hibi T, Suzuki Y, Hokari R.	4. 巻 66(2)
2. 論文標題 Non-adherence to Medications in Pregnant Ulcerative Colitis Patients Contributes to Disease Flares and Adverse Pregnancy Outcomes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dig Dis Sci.	6. 最初と最後の頁 577-586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-020-06221-6. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32249373.	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 Ran Q, Zhou Q, Oda K, Yasue A, Abe M, Ye X, Li Y, Sasaoka T, Sakimura K, Ajioka Y, Saijo Y.	4. 巻 14;11
2. 論文標題 Generation of Thyroid Tissues From Embryonic Stem Cells via Blastocyst Complementation In Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Endocrinol (Lausanne).	6. 最初と最後の頁 609697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.609697. PMID: 33381086; PMCID: PMC7767966	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 Uchigashima M, Konno K, Demchak E, Cheung A, Watanabe T, Keener DG, Abe M, Le T, Sakimura K, Sasaoka T, Uemura T, Imamura Kawasaki Y, Watanabe M, Futai K.	4. 巻 23;9
2. 論文標題 Specific Neuroligin3- Neurexin1 signaling regulates GABAergic synaptic function in mouse hippocampus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Elife	6. 最初と最後の頁 e59545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.59545. PMID: 33355091; PMCID: PMC7758064.	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 Yamaguchi T, Sumida TS, Nomura S, Satoh M, Higo T, Ito M, Ko T, Fujita K, Sweet ME, Sanbe A, Yoshimi K, Manabe I, Sasaoka T, Taylor MRG, Toko H, Takimoto E, Naito AT, Komuro I.	4. 巻 31;11(1)
2. 論文標題 Cardiac dopamine D1 receptor triggers ventricular arrhythmia in chronic heart failure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 4364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18128-x. PMID: 32868781; PMCID: PMC7459304.	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 Kitahara A, Ran Q, Oda K, Yasue A, Abe M, Ye X, Sasaoka T, Tsuchida M, Sakimura K, Ajioka Y, Saijo Y, Zhou Q.	4. 巻 12;31(6)
2. 論文標題 Generation of Lungs by Blastocyst Complementation in Apneumic Fgf10-Deficient Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 107626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107626. PMID: 32402288.	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 Saito N, Tainaka K, Macpherson T, Hikida T, Yamaguchi S, Sasaoka T.	4. 巻 156
2. 論文標題 Neurotransmission through dopamine D1 receptors is required for aversive memory formation and Arc activation in the cerebral cortex.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 58-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.04.006. Epub 2020 May 5. PMID: 32380131.	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 Isono W, Kawasaki T, Ichida JK, Ayabe T, Hiraike O, Umezawa A, Akutsu H.	4. 巻 2;15
2. 論文標題 The combination of dibenzazepine and a DOT1L inhibitor enables a stable maintenance of human naive-state pluripotency in non-hypoxic conditions.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regen Ther.	6. 最初と最後の頁 161-168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2020.08.001. PMID: 33426214; PMCID: PMC7770342.	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 Nishiwaki M, Toyoda M, Oishi Y, Ishida S, Horiuchi SI, Makino-Itou H, Kimura T, Ohno SI, Ohkura T, Enosawa S, Akutsu H, Nakazawa A, Kasahara M, Kiyono T, Umezawa A.	4. 巻 15;10(1)
2. 論文標題 Immortalization of human hepatocytes from biliary atresia with CDK4 R24C, cyclin D1, and TERT for cytochrome P450 induction testing.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 17503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73992-3. PMID: 33060611; PMCID: PMC7567112.	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 Nishino K, Takasawa K, Okamura K, Arai Y, Sekiya A, Akutsu H, Umezawa A.	4. 巻 34(1)
2. 論文標題 Identification of an epigenetic signature in human induced pluripotent stem cells using a linear machine learning model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hum Cell.	6. 最初と最後の頁 99-110.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-020-00446-3. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33047283; PMCID: PMC7788050.	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 Sugawara T, Miura T, Kawasaki T, Umezawa A, Akutsu H.	4. 巻 25;15
2. 論文標題 The hsa-miR-302 cluster controls ectodermal differentiation of human pluripotent stem cell via repression of DAZAP2.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regen Ther	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2020.03.011. PMID: 32490061; PMCID: PMC7251312.	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 Nakatake Y, Ko SBH, Sharov AA, Wakabayashi S, Murakami M, Sakota M, Chikazawa N, Ookura C, Sato S, Ito N, Ishikawa-Hirayama M, Mak SS, Jakt LM, Ueno T, Hiratsuka K, Matsushita M, Goparaju SK, Akiyama T, Ishiguro KI, Oda M, Gouda N, Umezawa A, Akutsu H, Nishimura K, Matoba R, Ohara O, Ko MSH.	4. 巻 19;31(7)
2. 論文標題 Generation and Profiling of 2,135 Human ESC Lines for the Systematic Analyses of Cell States Perturbed by Inducing Single Transcription Factors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 107655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107655. PMID: 32433964.	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 Tomikawa J, Takada S, Okamura K, Terao M, Ogata-Kawata H, Akutsu H, Tanaka S, Hata K, Nakabayashi K.	4. 巻 10;48(1)
2. 論文標題 Exploring trophoblast-specific Tead4 enhancers through chromatin conformation capture assays followed by functional screening.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 278-289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkz1034. PMID: 31777916; PMCID: PMC6943130.	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 Yamada M, Sato S, Ooka R, Akashi K, Nakamura A, Miyado K, Akutsu H, Tanaka M.	4. 巻 3:20(1)
2. 論文標題 Mitochondrial replacement by genome transfer in human oocytes: Efficacy, concerns, and legality.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol.	6. 最初と最後の頁 53-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12356. PMID: 33488283; PMCID: PMC7812462.	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 Yamada M, Akashi K, Ooka R, Miyado K, Akutsu H.	4. 巻 16:21(16)
2. 論文標題 Mitochondrial Genetic Drift after Nuclear Transfer in Oocytes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 5880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21165880. PMID: 32824295; PMCID: PMC7461576.	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 Harada T, Kuji N, Ishihara O, Ichikawa T, Irahara M, Katagiri Y, Saito H, Harada T, Wada-Hiraike O, Taniguchi F	4. 巻 23;18(1)
2. 論文標題 Ethics Committee in Japan Society of Reproductive Medicine. Guideline for cryopreservation of unfertilized eggs and ovarian tissues in Japan Society of Reproductive Medicine: Ethics Committee in Japan Society of Reproductive Medicine.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol	6. 最初と最後の頁 3-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12236. PMID: 30655716; PMCID: PMC6332765.	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 Nakamura T, Rios LC, Yagi T, Sasaoka T, Kitsukawa T.	4. 巻 156
2. 論文標題 Dopamine D1 and muscarinic acetylcholine receptors in dorsal striatum are required for high speed running.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 50-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2019.12.001. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31812651.	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 Shioda N, Imai Y, Yabuki Y, Sugimoto W, Yamaguchi K, Wang Y, Hikida T, Sasaoka T, Mieda M, Fukunaga K.	4. 巻 18;39(38)
2. 論文標題 Dopamine D 2L Receptor Deficiency Causes Stress Vulnerability through 5-HT 1A Receptor Dysfunction in Serotonergic Neurons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 7551-7563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0079-19.2019. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31371425; PMCID: PMC6750932.	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	笹岡 俊邦 (SASAOKA TOSHIKUNI) (50222005)	新潟大学・脳研究所・教授 (13101)	
研究分担者	阿久津 英憲 (AKUTSU HIDENORI) (50347225)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・生殖医療研究部・部長 (82612)	
研究分担者	山中 紋奈 (YMANAKA AKINA) (60838689)	東京医科大学・医学部・助教 (32645)	

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0件

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