

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16012

研究課題名（和文）生きたまま胚を解析する新技術zFRAPによるROSI胚の低産仔率の原因究明と改善

研究課題名（英文）Identification the cause of and improvement of the low developmental potential of ROSI-derived zygotes

研究代表者

大我 政敏（Ooga, Masatoshi）

山梨大学・大学院総合研究部・助教

研究者番号：40644886

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：精子は受精卵のクロマチン構造を締める作用を有するのに対して、円形精子細胞はこの能力を持っていないことがわかった。また、興味深いことに、精子は自身のこの作用に対して、抵抗性を持つことで、卵子由来の雌性前核とのクロマチン構造の緩さの差異を生じていたのに対して、円形精子細胞はこの抵抗性も持っていなかった。以上より、ROSI胚では精子成熟過程で獲得されるクロマチン構造の制御機構の欠損が、異常なクロマチン構造を形成する原因だとわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精子の前駆細胞である円形精子細胞を使った受精卵作成法であるROSIは、精子形成能を持たない男性不妊治療患者の最後の頼みの綱と言える。これまでその普及を阻む低産仔率の原因の候補として、ROSI胚に関して様々なエピジェネティックな異常が報告されてきた。だが、それらは円形精子細胞に由来する雄性前核におけるものばかりであった。本研究では初めて、ROSI胚における雌性前核のエピジェネティックな異常を見出し、さらに、精子に由来する活性の欠損がその形成の原因であることが明らかとなり、雌雄ゲノムの相互作用と精子成熟過程の新しい関係を見出すことができた。本知見は、ROSI胚の低産仔率改善のために貢献するだろう。

研究成果の概要（英文）：The formation mechanism of abnormal chromatin structure in ROSI zygotes was clarified. It was found that sperm cause a compaction of chromatin structure in the zygotes, whereas round spermatids do not have this ability. Interestingly, sperm had resistance to this effect, causing a difference in the looseness level of the chromatin structure between male and female pronuclei. However, the round spermatids did not have this resistance and therefore could not form a difference in the looseness of the chromatin structure between the male and female pronuclei, unlike the case when the sperm fertilized the oocytes. Thus, male germ cells acquired the specific ability to condense chromatin structure during spermiogenesis.

In order to get a complete overview of the abnormalities in loose chromatin structure in ROSI zygotes, we also performed ATAC-seq and clarified the differences in open chromatin between ICSI and ROSI embryos.

研究分野：発生工学

キーワード：ROSI クロマチン構造

## 1. 研究開始当初の背景

成熟した精子によって受精した胚(ICSII 胚)の多くは、最終段階まで発生を進行し、無事に産仔として出生する。一方で、精子になる前の未成熟な円形精子細胞と受精した胚(ROSI 胚)では、個体形成能が低いため、大部分が胚発生を途中で停止し、一部の胚のみが産仔として出生する(図1)。このように、精子の成熟度合いが胚の個体形成能に決定的な影響を与えることは明白である。だが、その学術的な重要性にも関わらず、ICSII 胚と ROSI 胚において何故これほどに産仔率の差が生じるのか、この「問い」は未だ説明されていなかった。

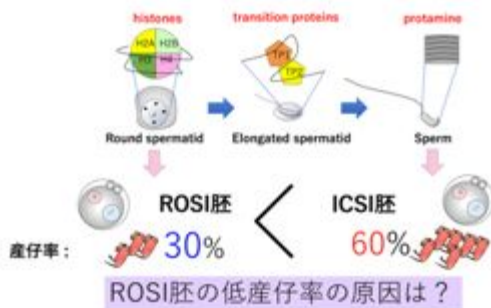


図1 ROSI と ICSI

未成熟な円形精子細胞 (round spermatid) を注入して得られる ROSI (Round spermatid injection) 胚は、成熟精子を注入する ICSI (Intracytoplasmic sperm injection) 胚よりも産仔率が低い。精子はクロマチンがプロタミンで形成されているのに対して、円形精子細胞は体細胞と同様にヒストンで形成されている。

研究代表者はこれまで、マウスの1細胞期胚におけるクロマチン構造の「緩さ」について研究を続けてきた。我々が注目しているクロマチン構造の緩さは、ES 細胞の分化能と関係することが示唆されている。ES 細胞は未分化時にはクロマチンが緩んでおり、分化に従い締まったクロマチン構造を獲得していくと報告されていた。また、分化した体細胞から未分化な iPS 細胞を樹立する際、クロマチン構造を緩めるとその樹立効率が向上することも知られていた。ES 細胞よりもさらに高い未分化な性質である分化全能性、すなわち個体形成能を持つ1細胞期胚で蛍光標識ヒストン(eGFP-H2B)を使ったFRAP解析を行なうと、ES 細胞よりも遥かに緩んだクロマチン構造を持っていた(Ooga et al 2016)。よって、クロマチン構造と1細胞期胚の個体形成能との間に関連が示唆された。実際、体細胞クローンの1細胞期胚をFRAPしてみると、受精卵よりも有意に低いレベルのクロマチン構造の緩さを持つことがわかり、クロマチン構造の緩さは、個体形成能と相関があるという我々の考えとは矛盾しなかった。そこで、プロタミンでクロマチンが形成された精子ではなく、体細胞同様クロマチンがヒストンで構成された円形精子細胞が受精する ROSI 胚では、クロマチン構造の緩さに異常が生じるため、その個体形成能が低下するのではないかと仮説が導かれた。

1細胞期胚の顕著に緩んだクロマチン構造には、一つの特徴がある。それは、精子に由来する雄性前核(male PN: mPN)が、卵子に由来する雌性前核(female PN: fPN)よりもさらに緩んだクロマチン構造を有する、「雌雄差」が存在することである。ROSI 胚では、上記のように、雄性前核のクロマチン形成のメカニズムが精子とは大きく異なるため、この雌雄差にも異常が生じるのかも知れない。そして、その異常な構造が ROSI 胚の低い産仔率の原因ではないかということも考えられた。

本研究では、ROSI 胚についてクロマチン構造の緩さを調べることで、これらの仮説を検証するとともに、雌雄前核間差の形成メカニズムも明らかにできるのではないかと考え、実験に着手した。

## 2. 研究の目的

我々が独自に開発した1細胞期胚のクロマチン構造の緩さを低侵襲的に解析できるzFRAP法を用いて、ROSI 胚について「低産仔率の原因因子同定と改善法の確立」、並びに「クロマチン構造の異常についてゲノムレベルでの解明」を達成することを目的とした。

## 3. 研究の方法

Fluorescence recovery after photobleaching (FRAP)法は、解析対象タンパク質をeGFPのような蛍光タンパク質と融合タンパク質として発現させ、その蛍光を追うことで細胞内での目的分子の動態、ここでは特に動性(mobility, mobile fraction(MF%)として算出)を解析することができるライブイメージング法である。クロマチンを構成するヒストンタンパク質のH2BをeGFPとの融合タンパク質(eGFP-H2B)として発現させることで、クロマチン構造の緩さが解析することが可能となる(図2)。このFRAP法を1細胞期胚の胚発生を阻害せず、健康な産仔が得られるレベルまで観察条件を最適化したzygotic FRAP (zFRAP: Ooga et al 2018)を用いて、各種胚の雌雄の前核(pronuclei: PN)について、クロマチン構造の緩さの解析を行った。

ROSI 胚のクロマチン構造を、次世代シーケンサー(NGS)を使った大規模解析により明らかにするために、ATAC-seqを実施した。また、クロマチン構造と転写の関連性を調べるために、RNA-seqも並行して実施した。なお、これらのNGS解析は、新学術領域研究先進ゲノム解析研究推進プラットフォーム「先進ゲノム支援」に採択して頂き、多大な御支援によって実現した。

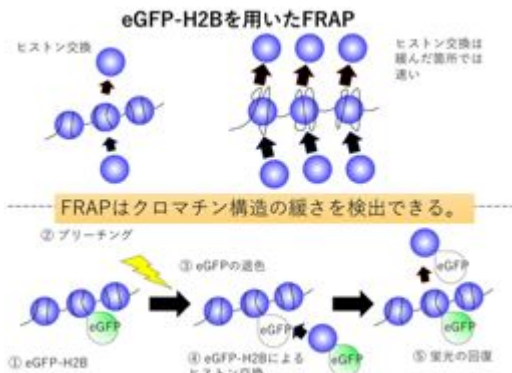


図 2 FRAP 法はクロマチン構造の緩さを検出する。

クロマチン上のヒストンは常に交換をされている。この交換の速度はクロマチン構造による影響を受け、緩んでいれば活発であるが、締まっていればその交換速度は遅くなる。eGFP でラベルしたヒストン(H2B)をレーザーでブリーチし、その後の蛍光回復を測定することで、交換速度が分かり、間接的にクロマチン構造の緩さの程度が明らかになる。

#### 4. 研究成果

##### 1. 「低産仔率の原因因子同定と改善法の確立」

###### (1) ROSI 胚はクロマチン構造の緩さに異常が見られる。

まず、**ROSI** 胚のクロマチン構造の緩さについて知見を得るために、**mRNA** 注入により **eGFP-H2B** を発現させた未受精卵に対して、精子形成過程の各ステージ、円形精子細胞、伸長精子細胞、精巣精子、精巣上体精子を顕微注入し、**ROSI** 胚、**ELSI** 胚、**tICSI** 胚、**ICSI** 胚を作成した。これらの胚を、先行研究(Ooga et al 2017, 2018)と同様に **zFRAP** 解析によりクロマチン構造の緩さを解析した。その結果、雄性前核(**male PN: mPN or** )に異常が検出されることを予想していたが、反対に、精子形成が進むにつれて、むしろ、雌性前核(**female PN: fPN or** )が次第に締まった構造を獲得することが分かった(**ROSI :21.3% :19.0%**、**ELSI :18.9% :15.8%**、**tICSI :18.9% :13.5%**、**ICSI :21.0% :15.5%**)。言葉を変えるならば、**ROSI** 胚では、雌雄差が小さかった。確認のために、2 倍体雌性単為発生胚について **FRAP** 解析をしたところ、その2つの **fPN** はいずれも、**ROSI** 胚の **fPN** と同様に、**ICSI** 胚の **fPN** よりも高いレベルのクロマチン構造の緩さを有していた(**fPN<sub>1</sub>:22.3%** **fPN<sub>2</sub>:21.5%**)。以上のことから、**ROSI** 胚では **fPN** が締まっていないという異常を呈することが明らかとなった。このように、**ROSI** 胚では、異常が予想された **mPN** ではなく、**fPN** において異常が見られる興味深い知見が得られた。胚の発生ポテンシャルに重要と考えられるクロマチン構造の緩さに異常が見られたため、この異常が **ROSI** 胚の低産仔率の原因である可能性が考えられた。

###### (2) 精子は 1 細胞期胚で雌雄前核の両方のクロマチン構造を締める作用を持つ。

(1)より、円形精子細胞と精子の間には **fPN** を締める能力の有無に違いがあることが分かった。この精子のみが持つ **fPN** を締める作用は、**mPN** には効果がないのかを調べるために、除核卵子に **ROSI** および **ICSI** を行い、**FRAP** 解析に供した。その結果、**ICSI** 胚ではクロマチンの凝集が確認されたが、**ROSI** 胚では確認されず、コントロールとして調べた、未受精卵の染色体を除核卵子に移植して作成した、半数体単為発生胚と同等のレベルを呈した(図 3)。そして、精子を 2 匹に増やして作成した雄性単為発生 **ICSI** 胚では、**mPN** での更なる凝集が見られた。このことから、精子の匹数に応じて **mPN** のクロマチン構造が次第に締まり、精子は **fPN** だけでなく **mPN** のクロマチン構造も締める能力を有していることが明らかとなった(図 4)。これに対して、円形精子細胞はこの能力を有していないために、**ROSI** 胚では雌雄差が生じなかったのではないかと考えられた(以下へ続く)。

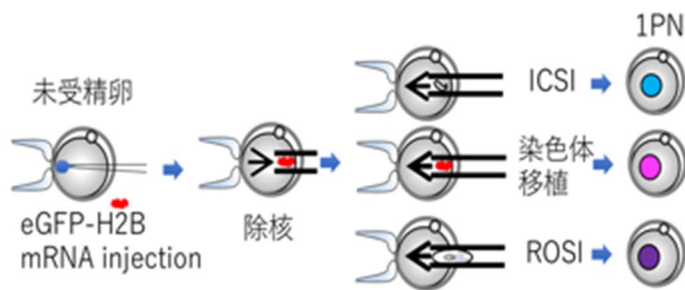
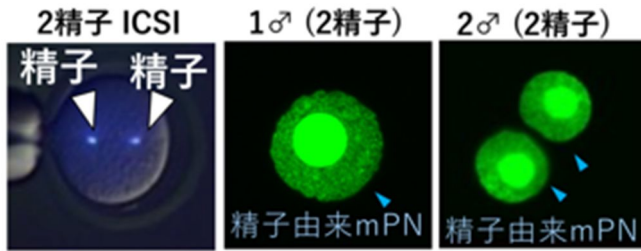


図 3 各種 1 前核胚の作成

単一の前核にしてそれぞれの前核におけるクロマチン構造の緩さを比較するために、左記のような胚を作成し、**zFRAP** 解析を行った。結果、**ICSI** 胚でのみクロマチンの凝集が見られた。



核も同等に凝集したクロマチン構造を呈した。

図4 2匹の精子を使ったICSI胚の作出

精子によって、mPNのクロマチン構造が締められるのかを確認するために、精子の匹数を増やして除核卵へICSIをしたところ、よりクロマチンが凝集することがわかった。なお、2匹の精子をICSIすると、1つの雄性前核(1)、あるいは2つの雄性前核(2)を形成する場合があるが、どちらの前

(3) 精子由来 mPN はクロマチン凝集作用に抵抗性を有する。

ICSI胚では、雌雄前核の両方にクロマチン凝集作用が働くことが分かった。しかし両方の前核にクロマチン凝集作用が働くのであれば、ICSI胚において、mPNとfPNの間に雌雄差が生じることを完全には説明ができない。そこで、ICSI胚の雌雄の前核は、精子によるクロマチン凝集作用に対する感受性が違う(mPNは抵抗性を有する)のではないかと考えた。上述の(2)で述べたように、ICSIに用いる精子の数を2匹に増やすことでクロマチン凝集作用を増強することができるので、未受精卵に精子を2匹ICSIした胚についてzFRAP解析を行った(図5)。その結果、1匹の精子を顕微注入した胚と比べ、これまで通りmPNがfPNより緩んだparental asymmetry (♂:20.4% vs. ♀:13.2%)が形成されたのに対して、2匹の精子を注入した場合は、fPNは1匹の精子の注入胚と同等レベルであった(♂:11.4%)のだが、mPNもまたこのfPNと同じレベルにまで締まっていた(♂:9.9% and ♀:10.0%)。つまり、fPNは1匹の精子分のクロマチン凝集作用で「限界」まで締まり、2匹分の精子による凝集作用を受けてもそれ以上は締まらなかった。その一方で、mPNの方では、2匹分の凝集作用を受けることで初めて、限界レベルまで締まったfPNと同等のレベルまで締まっていた。このことから、精子由来のmPNはfPNと比べて、精子由来クロマチン凝集作用に対して、抵抗性を有することが示唆された。

また、円形精子細胞由来のmPN(rs-mPN)は、精子由来のmPN(sp-mPN)と共存させると、rs-mPNはsp-mPNよりも締まったクロマチンを獲得していた(rs:9.6% vs. sp:14.2%)ことから、この抵抗性についてもまた、円形精子細胞は有していないことが明らかとなった。

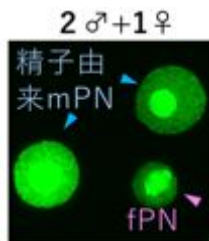


図5 精子を2匹未受精卵に注入して作成したICSI胚

2匹の精子を注入しても、fPNは1匹の精子の場合よりもさらにクロマチンが凝集することはなかった。このことから、fPNは限界までクロマチンが凝集しているものと考えられた。

(4) 1細胞期胚では卵子由来のクロマチン弛緩活性の競合が生じる。

先行研究において、卵子中ではクロマチンリモデラーであるCHD9が緩んだクロマチン構造を形成しており(Ooga et al 2018)、除核卵子へ移植された体細胞核が、核移植前よりも顕著に緩んだクロマチン構造を獲得することも明らかとなっている(Ooga et al 2016)。このように、1細胞期胚では卵子由来のクロマチンを弛緩する作用が生じる。1、2、4つの雌性前核を持つそれぞれの雌性単為発生胚を作成し(図6)、FRAP解析したところ、前核数の増加に伴って、クロマチンの緩さは次第に低下していた(1:30%、2:22%、4:15%)ことから、クロマチン弛緩作用について、前核間で取り合いが生じていると考えられた。雌雄の前核間でも取り合いが生じているかを検証するために、雄性前核除去実験を実施した。もし奪い合いが生じているのなら、競合相手であるパートナーの前核を除去すると、より一層緩んだクロマチン構造が形成されるはずである。顕微授精後7時間の時点でsp-mPNを除去し、残されたfPNについて受精後8、10、11時間の時点でFRAP解析を行ったところ、予測通り、fPNではクロマチン構造が次第に緩んでいき、最終的にはsp-mPN並みの緩さを獲得した(16.1, 17.4, 20.9%)。一方、mPNを除核しなかった場合fPNは、14.2, 10.3, 11.3%と推移し、次第に弛緩することはなかった。よって、雌雄前核でのクロマチン弛緩活性の取り合い機構の存在が示唆された。さらに、活性化後の卵子に顕微授精を行うことで、sp-mPNの形成を1,2時間遅らせると、雌雄前核におけるクロマチンの緩さの関係性が逆転していた(1時間 9.8% vs. 16.0%)、(2時間 8.7% vs. 20.9%)ことから、クロマチン弛緩活性の取り合いモデルは裏付けられた。以上より、通常の受精による1細胞期胚では、sp-mPNにクロマチン弛緩作用がより強く働くことで、クロマチン凝集作用に対する抵抗性が生じている可能性が考えられた。また、ROSI胚では、精子由来のクロマチン凝集作用は働かないが、rs-mPNにはsp-mPNほどクロマチン弛緩活性が作用せず、

代わりに **fPN** に作用することにより、**fPN** がより緩んだ構造となることがその異常な緩さを生じる原因なのではないかと考えられた。

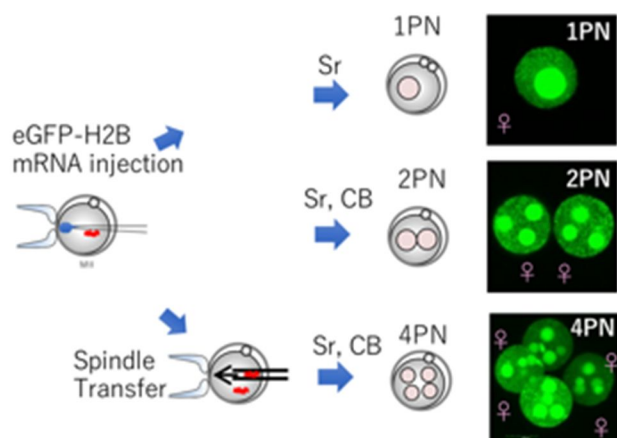


図 6 1、2、4 前核雌性単為発生胚の zFRAP

**fPN** の数が増えるにつれ、それぞれにおけるクロマチン構造の緩さは次第に失われていったことから、**PN** 間でクロマチン弛緩作用の分配が生じていると考えられた。

#### (5) クロマチン弛緩作用は、受精卵で新規に翻訳される因子に依存するのかもしれない。

1細胞期胚でのクロマチン弛緩作用が、受精後の転写産物に依存するのかを調べるために、各種 **RNA** 合成酵素阻害剤を処理した体外受精(**IVF**)胚について、**zFRAP** 解析を行った。まず、**RNA pol II** 阻害剤であるアマニチン処理によるクロマチン構造の変化は認められなかった。一方で、**RNA pol I** および **III** をそれぞれ、アクチノマイシン **D** か **RNA pol III inhibitor** で阻害したところ、雄性前核で有意なクロマチンの凝集が見られた。雌性前核でも同様の凝集は見られたが、その影響はわずかであり有意ではなかった。このことから、それぞれの **RNA** 合成酵素による転写そのものによる影響も否定はできないが、いずれも翻訳に関わる **rRNA** と **tRNA** を合成する酵素であることから、クロマチン弛緩活性は、受精後の翻訳によって生じる可能性が示された。なお、これらの阻害剤処理により、雄性前核でのみ有意にクロマチンが凝集したことは、(4)で得られた、**sp-mPN** にはクロマチン弛緩作用がより強く働いているという仮説と矛盾しなかった。翻訳を阻害するシクロヘキシミドを用いて、更なる検証を行うべきであると考えたが、**zFRAP** に必要な **eGFP-H2B** の翻訳を担保しつつ、受精卵での翻訳を阻害する実験系の構築には成功しておらず、更なる実験条件の検討が必要である。

#### (6) ROSI 胚と ICSI 胚の ATAC-seq と RNA-seq

**ATAC-seq** に必要な胚の作出技術を確認した。**B6** 系統での胚の作出が理想ではあったが、マイクロマニピュレーションでの胚の作成が困難を極めたことと、先行研究でも精子および未受精卵の **ATAC-seq** 解析で、**ICR** 系統を使っていたため、**ICR** 由来卵子に、**ICR** 由来精子あるいは円形精子細胞を顕微注入した胚を作成した。さらに、余計なゲノムの混入を排除するために、極体を除去した胚を1サンプルあたり、**400-450** 個程度作出した。こうして作成した **ROSI** および **ICSI** 胚の **ATAC-seq** 用の **library** を調製し、シーケンス解析を実施した。**RNA-seq** に関しては、**B6N** 系統の卵子、精子および円形精子細胞を用いることで1サンプル毎に必要な胚数である **50** 個ずつ作成し、ライブラリ作成後シーケンス解析を実施した。以上より、**ROSI**、**ICSI** 胚の1細胞期胚に関する **ATAC-seq**、**RNA-seq** のデータを得ることに成功した。**zFRAP** 解析の結果から、**ATAC-seq** について、予測されるのは **ROSI** 胚の方が緩んでいる、すなわち **open chromatin** 領域の **peak** 数が **ICSI** 胚よりも多いことであった。**MANorm** によって、それぞれの **peak** の数を調べたところ、**ROSI** 胚でユニークな **peak** が、**34,365** 個であったのに対して、**ICSI** 胚にユニークな **peak** は **10,778** 個、両方に共通してみられた **peak** は、**31,577** 個であり、**ROSI** 胚の方が緩んだ領域の数が多く、**zFRAP** のデータとの相関性が見られた。しかしながら、この **peak** がどのようなカテゴリーの領域に豊富であるかといった特徴の同定には至っておらず、**RNA-seq** との相関を現在解析中である。その一方で、**RNA-seq** の結果から、発現変動遺伝子 (**DEGs**) を **400** 個程度同定することが出来た。今後は、この **DEGs** の発現と上述の新規に同定した **ROSI** 胚で特異的にみられた **open chromatin** との関係性についても明らかにする必要がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Wakayama S, Ito D, Kamada Y, Yonemura S, Ooga M, Kishigami S, Wakayama T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Tolerance of the freeze-dried mouse sperm nucleus to temperatures ranging from -196 °C to 150 °C	5. 発行年 2019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/s41598-019-42062-8	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 to D, Wakayama S, Kamada Y, Shibasaki I, Kamimura S, Ooga M, Wakayama T.	4. 巻 65
2. 論文標題 Effect of trehalose on the preservation of freeze-dried mice spermatozoa at room temperature	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 353-359
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1262/jrd.2019-058	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 Yamamoto Y, Hirose N, Kamimura S, Wakayama S, Ito J, Ooga M, Wakayama T.	4. 巻 66
2. 論文標題 Production of mouse offspring from inactivated spermatozoa using hours PLC mRNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 67-73
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1262/jrd.2019-043	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 Inoue R, Harada K, Wakayama S, Ooga M, Wakayama T.	4. 巻 66
2. 論文標題 Improvement of a twice collection method of mouse oocytes by surgical operation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 427-433
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1262/jrd.2020-059	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 Hirose N, Wakayama S, Inoue R, Ito J, Ooga M, Wakayama T.	4. 巻 160
2. 論文標題 Birth of offspring from spermatid or somatic cell by-co-injection of PLC mRNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reproduction	6. 最初と最後の頁 319-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/REP-20-0054	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 Konno S, Wakayama S, Ito D, Kazama K, Hirose N, Ooga M, Wakayama T.	4. 巻 147
2. 論文標題 Removal of remodeling/reprogramming factors from oocytes and the impact on the full-term development of cloned embryos	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Development	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) 10.1242/dev.190777.	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 Wakayama S, Ito D, Kamada Y,,,,, Kishigami S, Kohda T,Ooga M, Wakayama T. (計32人中後ろから2番目)	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluating the long-term effect of space radiation on the reproductive normality of mammalian sperm preserved on the International Space Station	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	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/sciadv.abg5554	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4件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Masatoshi Ooga, Satoshi Kamimura and Teruhiko Wakayama
2. 発表標題 Mechanisms of the establishment for parental asymmetric chromatin structure in mouse zygotes
3. 学会等名 The second international conference on cell reprogramming and reproductive biotechnology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 大我政敏、上村悟氏、若山照彦
2. 発表標題 マウス1細胞期胚のクロマチン構造の"緩み"におけるParental asymmetryの形成機構について
3. 学会等名 日本生殖発生医学会 第15回学術大会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 大我政敏、上村悟氏、若山照彦
2. 発表標題 マウス1細胞期胚での緩んだクロマチン構造における雌雄前核間差の形成機構
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 大我政敏、井上怜、上村悟氏、若山清香、若山照彦
2. 発表標題 マウス1細胞期胚でのクロマチン構造の雌雄差形成における前核間相互作用と精子形成過程による関与
3. 学会等名 第51回精子研究会(招待講演)
4. 発表年 2021年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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