

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04769

研究課題名（和文）ほ乳類性決定遺伝子Sryの作用機序とそのゲノム進化過程の抜本的な見直し

研究課題名（英文）Revision of the mechanism of action of the mammalian sex-determining gene Sry and its genome evolutionary process

研究代表者

立花 誠（Tachibana, Makoto）

大阪大学・大学院生命機能研究科・教授

研究者番号：80303915

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 32,000,000円

研究成果の概要（和文）：ほ乳類では、性決定遺伝子Sryが胎仔期の生殖腺で一過性に発現し、性的に未分化な生殖腺をオス化（精巢化）する。私たちは、マウスの性決定遺伝子Sryにはこれまで未同定だった第2エキソンが存在し、それが生体内で実際に機能している真の性決定因子SRY-Tをコードしていることを見出した。既知のSRY（SRY-S）から得られたこれまでの成果ではなく、真の性決定因子SRY-Tの作用機序を理解することで、ほ乳類性決定機構をリバイズする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ほ乳類の生殖腺オルガノイド構築の技術は、我が国が世界を先導している。本研究提案は、このような我が国の強みをより一層強化する可能性を秘めている。すなわち、これまでのSRY-Sによって構築されてきた性決定の分子機序を一新し、実際に生体内で働いている真の性決定因子SRY-Tの分子機序を明らかにすることは、オス化生殖腺（精巢）のオルガノイドの作製をより効率化するための礎を提供する。また、ヒトの性分化疾患の原因究明にもつながる。

研究成果の概要（英文）：In mammals, the sex-determining gene Sry is transiently expressed in the fetal gonads, testiculating sexually undifferentiated gonads. We found that the sex-determining gene Sry in mice has a previously unidentified second exon, which encodes the true sex determinant SRY-T. We will revise the mammalian sex determination mechanism by understanding the mechanism of action of the true sex determinant SRY-T, rather than previous results obtained from known SRY (SRY-S).

研究分野：分子生物学

キーワード：性決定 Sry

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有性生殖によって繁殖する生物は、個体の発生過程に伴い、オスマたはメスへと分化していく(性分化)。性分化は、個体の遺伝情報の継承に必須であるのみならず、進化の原動力にもなっており、生物にとって極めて重要なイベントの一つである。

ほ乳類では、性決定遺伝子が胎仔期の生殖腺で一過性に発現することで、個体の性が決まる(性決定)。ほ乳類の性決定遺伝子である *Sry* (Sex-determining region of Y)は、1990年に英国の研究者らによって同定された(Lovell-Badgeら Nature 1990)。*Sry* がコードするタンパク質 SRY は転写因子として機能し、オス化に必須な遺伝子 *Sox9* を活性化することで、性的に未分化な生殖腺を精巣へと分化させる。*Sry* の発現がない場合は、デフォルト経路によって性的に未分化な生殖腺は卵巣へと分化する。

Sry の機能に関する研究は、これまで主に欧州、北米、豪州の研究者らが中心となって進められてきた。一方で上の表に示したように、私たちは *Sry* の制御と機能についてブレイクスルーとなる二つの研究成果をわが国にて挙げてきた。一つ目は、*Sry* の活性化にはエピジェネティック制御が必須であることを示したことである(黒木と立花ら Science 2013)。*Sry* の発現は時間・空間的に極めて厳密に制御されているが、それがどのようなメカニズムによって担保されているのか謎であった。本研究では、*Sry* 遺伝子座には抑制的エピジェネティックマークであるヒストン H3 のリシン 9 のメチル化修飾が施されており、それを一過性に外すことで *Sry* の活性化が起きることを示した。この反応を触媒する酵素である *Jmjd1a* を欠損させたマウスは、*Sry* が活性化しなくなるために遺伝的にはオス(XY)であるにも関わらずメスへと性転換する。本研究は、性決定にエピジェネティック制御が関わることを世界に先駆けて証明したのみならず、一般に広く浸透している「人を含めたほ乳類の性は遺伝的、すなわち受精した時点で既に決まっている」との考え方に再考を促すものであった。以降、*Sry* 遺伝子座の H3 リシン 9 のメチル化を担う酵素の同定や(黒木と立花ら PLoS Genet 2017)、*Sry* 遺伝子座の DNA メチル化制御機構の解明など(岡下と立花ら Sci Rep 2019)、*Sry* のエピジェネティック制御機構について世界をリードする研究を展開してきた(宮脇と立花 Curr Top Dev Biol 2019, invited review)。

そしてごく最近、マウスの *Sry* 遺伝子座にはこれまで見過ごされてきた第 2 エキソンが存在し、それがコードする新規 SRY タンパク質(SRY-T)が、生体内で実際に機能する真の性決定因子であることを明らかにした(宮脇と立花ら Science 2020)。本研究は、これまで 30 年間の長きにわたって信じられてきた「*Sry* は単一エキソン遺伝子であり、ただ一つのタンパク質をコードする」とのほ乳類の性の仕組みの教科書の記載を塗り替えるものであった。

2. 研究の目的

上述した一連の研究成果は、ほ乳類性決定因子の機能についての再考を強く迫るものであった。本研究課題では、上記の成果を踏まえた以下の三つのテーマを軸に研究を展開し、SRY タンパク質および *Sry* 遺伝子に関する新たな知見を世界に先駆けて発信する。

SRY-T のパートナー分子と標的遺伝子の同定によるオス化の分子機構の解明

SRY-T をコードする *Sry* 第 2 エキシソンの進化(exonization)に関する研究と考察

SRY-S を標的としたタンパク質分解機構の解明

これまでに世界中で進められてきたほ乳類の性決定因子に関する研究は、実際には生体内で機能していない SRY(SRY-S)で進められてきたものである。我々が同定した真の性決定因子 SRY-T の機能を解明し、さらには性決定遺伝子のゲノム進化過程を明らかにすることで、既成概念として捉えられてきたほ乳類の性決定メカニズムを再考し、改定することが、本研究課題の核心をなす学術的な「問い」である。

3. 研究の方法

3)-1 真の性決定因子 SRY-T によるマウスのオス化の分子メカニズムの解明

マウス胎児を材料として SRY-T のパートナー解析を行う。近年、TurboID や BioID と呼ばれる目的タンパク質の半径約 10nm 以内に存在するタンパク質の標識法が開発され、タンパク質の相互作用解析へと応用されている。本法を SRY のパートナー探しへと応用する。CRISPR/Cas9 を用いてゲノム編集をおこない、内在 Sry 遺伝子座が SRY-T-TurboID 融合タンパク質をコードするようにデザインされたマウス (Sry-T:TurboID マウス) を作出する。Sry-T:TurboID マウスが正常なオスになる (SRY-T の機能が保たれている) ことを確かめる。Sry-T:TurboID マウスを妊娠したマウスにピオチンを投与する。我々が開発した生殖腺体細胞の精製実験系 (Science 2013, Genesis 2016) を用い、生殖腺体細胞を回収する。ストレプトアビジン結合ビーズを用いてピオチン化タンパク質を回収し、質量分析にて同定する。得られた候補遺伝子の機能は、ゲノム編集マウスを作出することで評価する。並行し、候補タンパク質と SRY との相互作用を生化学的に評価する。

SRY-T の C 末端に 3xFlag タグをノックインしたマウスは樹立済みである。このマウス胎仔から生殖腺体細胞を回収し、抗 FLAG 交代によるクロマチン免疫沈降をおこなう。回収された DNA 断片を次世代シーケンスによって解析し、SRY-T の標的遺伝子を同定する。データベースに登録されている SRY-S の標的遺伝子と SRY-T の標的遺伝子を比較し、標的モチーフの違いを明らかにする。

3)-2 SRY-T をコードする Sry 第 2 エキシソンの進化 (exonization) に関する研究

マウス亜種、ラット、ハムスター、モルモットの *Sry* のゲノム配列と cDNA 配列を解析し、これらの種がどのようにデグロンを回避しているのかについて検証する。なかでもマウス *Sry* 第 2 エキシソンのレトロトランスポゾン配列に着目し、同様の配列がマウス以外のげっ歯類の *Sry* 遺伝子座に存在するのか、もし存在していれば第 2 エキシソンとして機能しているのかについて解析する。*Sry* の全長 cDNA 配列は、性決定期の XY 胎仔の生殖腺から mRNA を抽出し、long-read RNA sequence 法にて解析する。本解析は、long-read RNA sequence 法のノウハウを熟知し、これまで実際に解析を進めてきた岐阜大学応用生物科学部助教の宮脇慎吾博士を研究分担者として進める。

3)-3 SRY-S を標的とするタンパク質分解機構の解明

SRY-S デグロン配列 (C 末端 18 アミノ酸) を付加した EGFP 融合タンパク質 (EGFP-degtron) をコードするレンチウイルスを作製し、Cas9 を発現しているヒト結腸腺癌細胞株、HCT116-Cas9 細胞に感染させる。この感染細胞をプロテアソーム阻害剤である MG132 で処理すると、EGFP のシグナルが約 10 倍強くなることは確認済みである。EGFP-degtron を発現する HCT116-Cas9 細胞に、CRISPR gRNA を有するレンチウイルスライブラリを感染させる。このライブラリは約 2 万のヒト遺伝子を対象に作られており、それぞれの遺伝子に対して 5~6 個の gRNA が設計されている。CRISPR gRNA 感染後、EGFP-degtron を発現する HCT116-Cas9 細胞中の EGFP 強陽性細胞群を、フローサイトメーターによって分取する。この EGFP 強陽性細胞の gRNA を次世代シーケンスによって解析し、その標的遺伝子を明らかにする。なかでも、タンパク質分解の標的特異性を決めている E3 コピキチンリガーゼに着目し、600 種類もあるとされる E3 コピキチンリガーゼのうち、どれが SRY-S 分解に関わっているのかを明らかにする。CRISPR gRNA スクリーニングは本法を開発者である京都大学ウイルス・再生医科学研究所の遊佐宏介博士との共同研究で進める。

SRY-S の分解に関わると予測される E3 酵素の候補が同定されたなら、それをコードする遺伝子をヒト細胞株やマウス細胞株で破壊し、EGFP-degtron および SRY-S の分解が抑制されるかどうかを検証する。最終的には、SRY-T 欠損マウス (注) で当該の E3 酵素を破壊し、SRY-S の分解が抑制されるのか、またこの分解抑制によって XY 性転換の表現型がレスキューされるかどうかを検証する。

4. 研究成果

3)-1 真の性決定因子 SRY-T によるマウスのオス化の分子メカニズムの解明

マウス ES 細胞 (TT2 細胞株) に TurboID と SRY-T の融合タンパク質 (HA-TurboID-SRY-T) の発現プラスミドを導入し、HA-TurboID-SRY-T を安定的に発現する株を取得した。当該 ES 細胞の培地に 50 μ M になるようにピオチンを加え、さらに 5 時間培養した。その後 6M グアニジンを含む lysis 溶液を、培地を除去した ES 細胞に直接添加した。十分にピペティングを行って細胞を破碎し、変性条件下で総タンパク質を抽出した。さらにストレプトアビジンビーズによってピオチン化されたタンパク質を回収した。回収したタンパク質をトリプシンで断片化し、LC-MS/MS によるタンパク質の質量分析を行った。質量分析は、徳島大学先端酵素学研究所の小迫英尊博士との共同研究で進めた。

HA-TurboID-SRY-T によってピオチン化されたペプチドと、HA-TurboID-NLS-EGFP によってピオチン化されたペプチドを比較し、前者で有意にピオチン化される分子に着目した。さらにそのうちで、核局

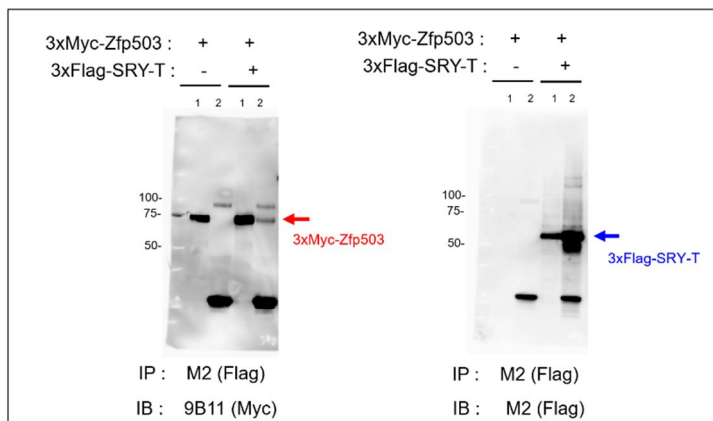


図1. ZFP503はSRY-Tと結合する。

3xMyc-Zfp503と3xFlag-SRY-Tの発現プラスミドをHEK293T細胞に共導入し、抗Flag抗体にてSRY-Tを免疫沈降した。免疫沈降産物中にZfp503が含まれているかどうかを、抗Myc抗体によって検出した。

レーン1とレーン2は、それぞれ10% inputと抗Flag抗体による免疫沈降産物を示す。

在分子、DNA 結合能を持つ分子、転写因子など、SRY-T の機能を補佐する可能性のある分子に特に着目して解析を行った。その結果、Zn フィンガータンパク質である Zfp503 が、SRY-T のパートナーとして有力な分子のひとつであることが分かった。

Zfp-503 と SRY-T が実際に相互作用するのかを検討すべく、3xMyc-Zfp503 と 3xFlag-SRY-T の発現プラスミドを HEK293T 細胞に共導入した。細胞を破碎後、界面活性剤にてタンパク質を可溶化し

た。可溶化したタンパク質溶液に抗 Flag 抗体を加え、SRY-T を免疫沈降した。免疫沈降産物中に Zfp503 が含まれているかどうかを、抗 Myc 抗体によって検出した。

その結果、図 1 に示すように、抗 Flag 抗体で免疫沈降した産物中に、3xMyc-Zfp503 が含まれることが分かった。一方で、3xFlag-SRY-T を共導入していない場合には、抗 Flag 抗体による免疫沈降産物に

3xMyc-Zfp503 は含まれていなかった。このことから、Zfp-503 と SRY-T が実際に相互作用することが明らかになった。

次に、Zfp503 がマウスのオス化に必須かどうかを、遺伝学的に検証した。2 種類の gRNA をデザインし、Zfp503 のタンパク質コード領域を全て欠損させるように受精卵をゲノム編集した。E13.5 日に胎仔を抽出してジェノタイピングを行った結果、8 匹中 1 匹 (#1) が、XY かつ Zfp503-KO であった。既報では、Zfp503 は眼の色素細胞の分化に必須であり、それを欠損したマウスでは目の色素

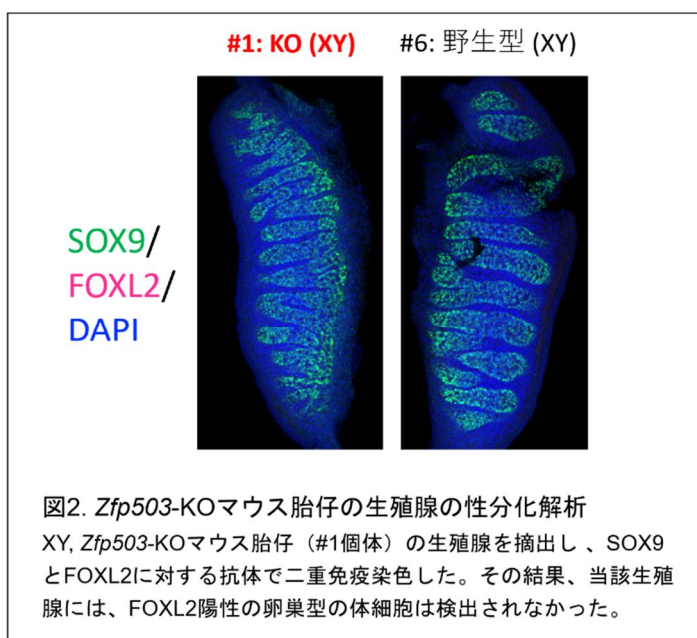


図2. Zfp503-KOマウス胎仔の生殖腺の性分化解析

XY, Zfp503-KOマウス胎仔 (#1個体) の生殖腺を抽出し、SOX9 とFOXL2に対する抗体で二重免疫染色した。その結果、当該生殖腺には、FOXL2陽性の卵巢型の体細胞は検出されなかった。

が発達しないことが示されている (Boobalan et al, Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022)。我々がゲノム編集で得た#1 個体も全く同様の目の表現型を示した。このことから、同個体は Zfp503 が欠損していることが

裏付けられた。

次にこのマウスの生殖腺の性分化を解析した。具体的には、SOX9 抗体(オス型体細胞であるセリ細胞のマーカ)と FOXL2 抗体(メス型体細胞である顆粒膜細胞のマーカ)による二重染色を行った。その結果、図 2 に示すように、Zfp503 を欠損した生殖腺の体細胞は、全てが SOX9 陽性のオス型であった。この結果により、Zfp503 は XY マウスのオス化に必須ではないとの結論が得られた。Zfp503 が SRY-T の機能にどのように関わっているのかについては、今後、性決定期のマウス生殖腺の表現型解析を行って明らかにする必要がある。

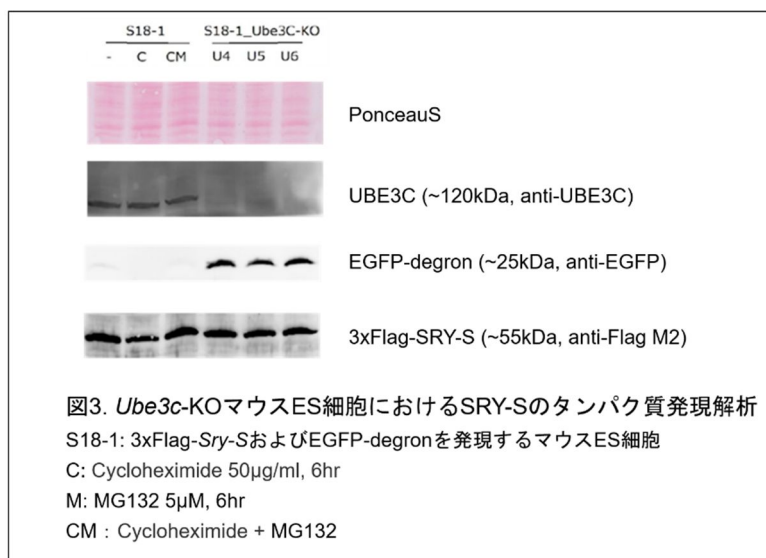
3)-2 SRY-T をコードする *Sry* 第 2 エキシソンの進化(exonization)に関する研究

岐阜県産の野生ハツカネズミのオス個体の捕獲に成功した。体外受精により、C57BL/6 のメスとのハイブリッド F1 個体を作製した。ハイブリッド F1 個体はオスとメスが約 1:1 の比率で出現した。このことは、野生ハツカネズミの *Sry* がハイブリッド F1 個体でも性決定機能を発揮できることを示した。現在、F1 オスをさらに C57BL/6 メスと交配させ、C57BL/6 遺伝子背景で野生ハツカネズミ *Sry* を持つ個体の作製を進めている。同時に、野生ハツカネズミ *Sry* を有する胎生 11.5 日胚の生殖腺から mRNA を回収し、野生ハツカネズミの *Sry* の配列解析を行う予定である。

3)-3 SRY-S を標的とするタンパク質分解機構の解明

SRY-S デグロン配列(C 末端 18 アミノ酸)を付加した EGFP 融合タンパク質(EGFP-degrom)を発現したヒト大腸がん細胞株 HCT116-Cas9 を使って CRISPR-KO スクリーニングを行った。その結果、E3 コピキチンリガーゼである UBE3C を欠損した HCT116-Cas9 で、EGFP-degrom の発現強度が増加することを見出した。このことから、UBE3C が SRY-S を分解する E3 コピキチンリガーゼの候補分子であることが明らかになった。

次にマウス ES 細胞を使い、UBE3C の欠損が SRY-S のタンパク質安定性を向上させるかどうかを調べる実験を行った。用いた ES 細胞は、*Rosa26* 遺伝子座に *3xFlag-Sry-S* を 1 コピーノックインした細胞に、EGFP と SRY-S-C-terminus (18 アミノ酸の degrom 配列)を融合したタンパク質 EGFP-degrom を発現するプラスミドを導入した細胞(S18-1)である(図 3)。この細胞を親株とし、内在の *Ube3c* をゲノム編集によって欠損させた株(S18-1_UBE3C-KO)を、3 クローン(U4, U5, U6)樹立した。図 3 に示すように、S18-1_UBE3C-KO の各株では UBE3C が欠損していることをイムノプロットにより確認した。さらに、抗 EGFP



抗体によって EGFP-degrom のタンパク質量を確認したところ、実際に量が 5 倍以上増加していることが分かった。一方で、抗 Flag 抗体によるイムノプロットで 3xFlag-SRY-S の量を調べたところ、UBE3C を欠損してもタンパク質の量に変化は見られなかった(図 3)。このことから、UBE3C は EGFP-degrom の分解には寄与するが、SRY-S の分解には寄与しない可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|------------------------|
| 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/ioab011 | 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 Koderu, 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-Ichiro Morohashi, Katsuhiko Hayashi K | 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) 10.1126/science.abe0237. | 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 2022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 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Okashita Naoki, Maeda Ryo, Tachibana Makoto | 4. 巻 120 |
| 2. 論文標題 CDYL reinforces male gonadal sex determination through epigenetically repressing Wnt4 transcription in mice | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences | 6. 最初と最後の頁 e2221499120 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2221499120 | 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 Ideno Hisashi, Nakashima Kazuhisa, Komatsu Koichiro, Kimura Hiroshi, Shinkai Yoichi, Tachibana Makoto, Nifuji Akira | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 Epigenetic modifier G9a is involved in regulation of mouse tongue development | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences | 6. 最初と最後の頁 35 ~ 40 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2023.12.007 | 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13件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 5件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Makoto Tachibana |
| 2. 発表標題 The Mouse Sry Locus Harbors a Cryptic Exon that is Essential for Male Sex Determination |
| 3. 学会等名 The 12th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society 2022 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 前田亮、立花誠 |
| 2. 発表標題 H3K9me2/3 represses the expression of 2-cell-stage-specific genes in mESCs |
| 3. 学会等名 第95回日本生化学会大会シンポジウム (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Makoto Tachibana |
| 2. 発表標題 HP1 maintains protein stability of H3K9 methyltransferases in mammalian cells |
| 3. 学会等名 第95回日本生化学会大会シンポジウム (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Makoto Tachibana |
| 2. 発表標題 Role of iron metabolism in mouse sex determination |
| 3. 学会等名 第45回日本分子生物学会シンポジウム (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022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ゾンの抑制機構 |
| 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 Ryo Maeda, Makoto Tachibana |
| 2. 発表標題 HP1-dependent heterochromatin formation in mammalian cells |
| 3. 学会等名 染色体ワークショップ |
| 4. 発表年 2021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ジェネティック制御の役割 |
| 3. 学会等名 第16回日本エピジェネティクス研究会年会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Makoto Tachibana |
| 2. 発表標題 CDYL reinforces male gonadal sex determination through epigenetically repressing Wnt4 transcription in mice |
| 3. 学会等名 9th International Conference of Brain and Gonadal Biology (国際学会) |
| 4. 発表年 2023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ジェネティック制御の役割 |
| 3. 学会等名 第4回 有性生殖研究会「未来にむけた生殖研究」(招待講演) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 立花誠 |
| 2. 発表標題 ほ乳類の性が決まるしくみとエピジェネティクス |
| 3. 学会等名 第39回 西宮市ライフサイエンスセミナー(招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 立花誠 |
| 2. 発表標題 マウス性決定のエピジェネティック制御機構 |
| 3. 学会等名 日本遺伝学会第95回年会(招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Makoto Tachibana |
| 2. 発表標題 CDYL reinforces male gonadal sex determination through epigenetically repressing Wnt4 transcription in mice |
| 3. 学会等名 9th International Symposium on the Biology of Vertebrate Sex Determination |
| 4. 発表年 2023年 |

〔図書〕 計4件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Minoru Tanaka and Makoto Tachibana | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 Springer Nature | 5. 総ページ数 233 |
| 3. 書名 Spectrum of Sex: The Molecular Bases that Induce Various Sexual Phenotypes | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Shingo Miyawaki and Makoto Tachibana | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 Springer Nature | 5. 総ページ数 17 |
| 3. 書名 The Evolutionary Aspects of the Mammalian Sex-Determining Gene SRY | |

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 立花誠 | 4. 発行年 2024年 |
| 2. 出版社 ニューサイエンス社 | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 総論「連続する表現型として性を再定義する」 | |

| | |
|------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 立花誠 | 4. 発行年 2024年 |
| 2. 出版社 ニューサイエンス社 | 5. 総ページ数 4 |
| 3. 書名 「隠れていた真のマウス性決定因子SRY-Tの発見」 | |

〔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 https://tachibana-lab.net/ 性スペクトラムー連続する表現型としての雌雄ー http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/sexspectrum/index.html 大阪大学大学院生命機能研究科 立花研究室 https://tachibana-lab.net/</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 |
|-----------|--|---|----|
| 研究分 担者 | 宮脇 慎吾 (Miyawaki Shingo) (70756759) | 岐阜大学・応用生物科学部・准教授 (13701) | |

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

| | |
|--|--------------------|
| <p>国際研究集会 第45回日本分子生物学会シンポジウム「Role of epigenetic regulation in mammalian health and disease」</p> | 開催年 2022年～2022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 |
|---------|---------|

| | | | | |
|--------|----------------|--|--|--|
| オーストリア | ケイーンズランド大学 | | | |
| 米国 | カリフォルニア大学デービス校 | | | |