

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19322

研究課題名（和文）なぜX精子の産生がY精子より少ないのかに関する分子機構解明

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular mechanism as to why the production of X sperm is less than that of Y sperm.

研究代表者

大隅 典子（Osumi, Noriko）

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00220343

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では「加齢により精子形成過程においてX染色体を有する精子細胞がより細胞死を起こしやすくなり、生まれる仔マウスの性比が偏る」という仮説を検証した。加齢によりマウス精巣内で円形精子細胞数が減少し、X染色体精子に対するY精子の割合が高くなることを確認した。高齢マウスの精巣における細胞死を調べると、精細管周囲に存在する精祖細胞・精母細胞ではアポトーシスが、円形精子細胞では非アポトーシス細胞死が認められることがわかった。さらに加齢により、細胞損傷マーカーである H2A.Xの発現が上昇し、抗フェロトーシスに関わるGPX4の発現は逆に減少することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトでは男児の方が女児より多く生まれ、その比はおよそ1.05前後である。減数分裂によって形成されるX染色体およびY染色体を有する精子は理論的には1:1になるはずであるが、我々は、マウスの精巣では、第二減数分裂を終えた円形精子細胞が加齢により減少し、有X染色体精子細胞が有Y染色体精子細胞より有意に少ないことを見出した。また、この細胞死はフェロトーシスである可能性が高いことが確かめられた。近年、若い男性の精子数や正常な精子の割合が減少することが報告されている。精巣におけるフェロトーシスを防ぐことが、妊孕性の向上や、ひいては少子化への対応策に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we tested the hypothesis that aging causes more cell death of X-chromosome-carrying sperm cells during spermatogenesis, resulting in a skewed sex ratio in the offspring mice. We confirmed that aging decreases the number of round spermatids in the mouse testis and increases the ratio of Y-chromosome carrying spermatids to X-chromosome carrying spermatids. Cell death in the testis of aged mice revealed apoptosis in spermatogonia and spermatocytes and nonapoptotic cell death in round spermatids. Furthermore, we found that the expression of H2A.X, a cell damage marker, increased with aging, while the expression of Glutathione Peroxidase 4 (GPX4), which is involved in anti-ferroptosis, conversely decreased.

研究分野：分子生物学、発生生物学

キーワード：精子形成 性比 フェロトーシス Pax6 加齢

1. 研究開始当初の背景

2019年のWHOの統計では、ヒトでは男児の方が女児より多く生まれ、その比はおよそ1.05前後である。申請者も独自に1920年～2020年の厚生労働省のデータを分析したところ、性比(男/女)は1920年以降、徐々に上昇し、1970年を境に下降傾向に転じているが、概ね1.04-1.06程度となっている(図1、未発表)。出生時に男児の方が多いという事実は、古くはスイスの人口学者ヨハン・ペーター・ジュースミルヒによって指摘されており(神の秩序, 1741)、「男児の方が幼若期に死亡しやすいため、それを補うために多く生まれる」という合目的説明が為されてきた。だが、哺乳類の精子形成過程において、減数分裂によって形成されるX染色体およびY染色体を有する精子は理論的には1:1になるはずであり、出生に至るまでの過程のどの段階でどのようにして性比バイアスが生じるのかは、未だ不明のままである。

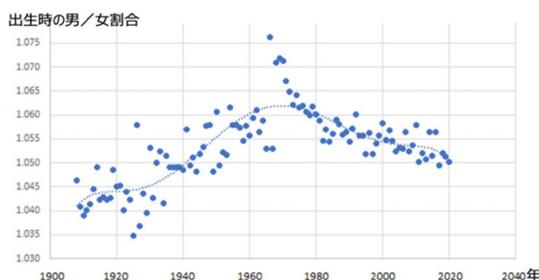


図1: 日本における出生時男女の割合(男子/女子)の経時変化
1920年～2020年まで(途中1944-1946年分は除く)の出生時男女比の変化。点線はフーリエ変換に基づく近似。令和3年度厚生労働省「出生に関する統計(人口動態統計特殊報告)」に基づく分析。丙午の年の前後などに外れ値があるが、男女比は概ね1.04-1.06程度に収まる。

申請者は、眼や脳の発生に重要なPax6転写制御因子をコードする遺伝子の自然発症変異ヘテロ接合(*Pax6*^{-/+})マウスに由来する仔マウスの性比が著しく偏る(雄>雌)ことを見出した(未発表)。*Pax6*が精子形成過程で発現するという独自の発見(Kimura et al., *J Anat*, 2014)をもとに、マウス精子過程を詳細に解析し、*Pax6*遺伝子の変異や加齢によって円形精子細胞での性比が上昇するという予備的データを得た。この有X染色体精子細胞に特異的な減少を説明するひとつの可能性として、精巣組織、とくに精子細胞は脂質に富み、過酸化脂質による活性酸素種(ROS)に曝されていることから、酸化ストレスによるフェロトーシス(鉄依存性細胞死)が想定される(Bromfield et al., *Mol Hum Reprod*, 2019)。興味深いことに、マウス水晶体および前脳を用いた*Pax6*のChIP-seqデータ(Xie et al., *PLoS ONE*, 2013)を独自に解析することにより、*SLC7A11*や*SOD1*等、酸化防御やフェロトーシスに関与する分子が*Pax6*の制御を受けうることを見出した。したがって、「精母細胞の減数分裂期にROSによりDNA損傷が生じ、より大きな染色体であるX染色体のダメージの方がY染色体より大きいため、有X染色体精子細胞が選択的にフェロトーシスを生じる」という仮説が考えられる(図2)。さらに、クロマチンリモデリング因子として種々の分子をリクルートしうる*Pax6*は加齢により発現が減弱するが、抗加齢因子として損傷応答・修復促進に作用する可能性がある。本研究は、これらの仮説を検証することを目的とする。

2. 研究の目的

減数分裂によって形成されるX染色体およびY染色体を有する精子は理論的には1:1になるはずであり、出生に至るまでの過程のどの段階でどのようにして性比バイアスが生じるのかは未だ不明のままである。本研究は*Pax6*という転写制御因子とフェロトーシスという細胞死に着目することにより、この謎を解き明かすことを目的として遂行された。具体的には、以下のように研究を推進した。

- (1) 加齢ならびに*Pax6*変異の性比に対する影響の解析
- (2) 精巣における細胞死の解析
- (3) 精巣におけるDNA損傷関連因子ならびにフェロトーシス経路の解析

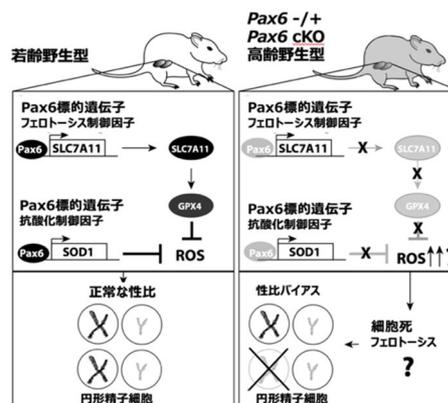


図2: 本研究で明らかにするX染色体精子減少に関する作業仮説

3. 研究の方法

【使用マウス】

生後3ヶ月(若齢)および18ヶ月(高齢)のC57BL6系統野生型雄マウスならびに同系統の自然発症*Pax6*変異雄マウスを実験に用いた。

【円形精子細胞における性比の確認】

蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)法によりXおよびY染色体特異的遺伝子プローブを用いて、マウス精巣の切片上で、減数分裂直後の有X染色体および有Y染色体円形精子細胞の数を計測した。

【精巣における細胞死の確認】

野生型ならびに *Pax6* 変異雄マウス精巣切片を用い、TUNEL 染色と抗 Caspase3 抗体による免疫染色を組合せることにより、アポトーシス (TUNEL 陽性、Caspase3 陽性) か、非アポトーシス (TUNEL 陽性、Caspase3 陰性) について判定した。

【DNA 損傷関連因子ならびにフェロトシス経路の解析】

野生型マウス精巣の切片を用いて、細胞損傷マーカーである γ H2A.X、抗フェロトシスに関わる cytosolic glutathione peroxidase 4 (GPx4) の発現を定性的に解析するとともに、抗 GPx4 抗体を用いて、若齢および高齢マウス精巣より牛血清アルブミン (BSA) 法により分離して得られた円形精子細胞フラクションを用いて Western Blotting 法を行って、GPx4 タンパク質を定量した。また、GPx4 のイソフォームの mRNA を区別して定量するために、イソフォーム特異的なプライマーを設計し、定量 PCR を行った。

4. 研究成果

【円形精子細胞における性比】

マウス精巣の切片を用いた FISH 法により、円形精子細胞において X 染色体および Y 染色体を判定し、定量解析できる系を確立した (図 3、左)。この実験系を用い、若齢野生型、若齢 *Pax6* ハプロ変異、高齢野生型、若齢 *Pax6* ハプロ変異の順で円形精子細胞数が減少していること (図 3A) また Y 染色体精子と X 染色体精子の割合がこの順で逆に高くなること (図 3B) を確認した。

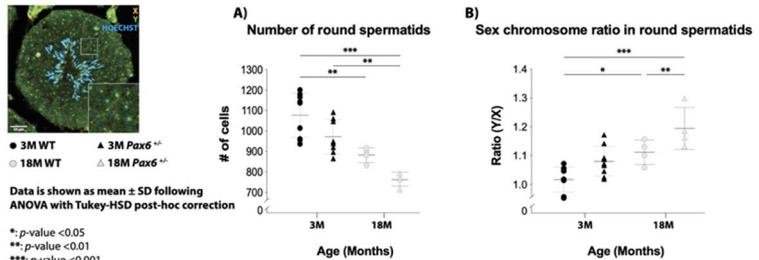


図 3：精巣における有X染色体・有Y染色体円形精子細胞の同定と加齢ならびに *Pax6* 変異による減少。A) 加齢および *Pax6* 変異により減数分裂後の円形精子細胞は減少した。B) 性比 (有Y染色体円形精子 / 有X染色体円形精子) は加齢および *Pax6* 変異により上昇した。

【精巣における細胞死の確認】

次に、円形精子細胞で生じる細胞死の様態について検討するため、TUNEL 染色と抗 Caspase3 抗体による免疫染色を組合せ、アポトーシス (TUNEL 陽性 + Caspase3 陽性) か、非アポトーシス (TUNEL 陽性 + Caspase3 陰性) について判定したところ、高齢 (18M) マウスの精巣の精細管周囲に存在する精祖細胞・精母細胞で認められる細胞死はアポトーシスであるのに対し、精細管内部に存在する円形精子細胞では非アポトーシス細胞死が認められることがわかった (図 4)。



図 4：精巣における細胞死。加齢ならびに *Pax6* 変異により細胞死は増加した。精細管周囲ではアポトーシスが多いのに対し、円形精子細胞では非アポトーシスによる細胞死が顕著に認められた。

【DNA 損傷関連因子ならびにフェロトシス経路の解析】

精巣には多量に酸化されやすい脂質が存在し、活性酸素が生じやすい環境にあること、ならびに転写制御因子 *Pax6* の標的遺伝子にフェロトシス関連因子が含まれることから、第二減数分裂を終えた円形精子細胞においてフェロトシスが生じている可能性が想定される。

そこで、まず免疫染色により、細胞損傷マーカーである γ H2A.X の発現を野生型マウス精巣切片で確認したところ、加齢により大幅に増加することを見出した (図 5)。

次に、過酸化脂質の還元酵素としてフェロトシス防御に関わる GPx4 の発現に着目した。GPx4 に対する抗体を用いて野生型マウス精巣切片で確認したところ、円形精子細胞に GPx4 タンパク質は特異的に発現し、加齢によって逆に減少することを見出した (図 6)。

この抗 GPx4 抗体を用いた Western Blotting によって、GPx4 タンパク質の定量化を試みたところ、加齢による減少傾向は認められたものの、有意差は得られなかった (図 7 左)。

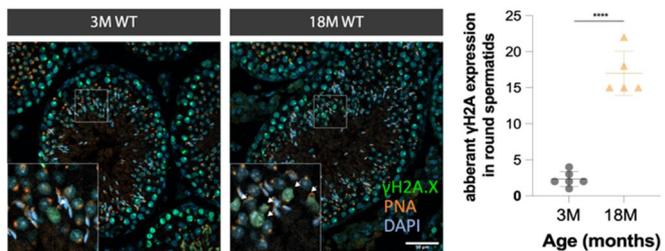


図 5：加齢による細胞死マーカー発現の増加。野生型マウス精巣内の円形精子細胞において、加齢により γ H2A.X の発現は有意に上昇していた (unpaired t-test, $p < 0.0001$)。

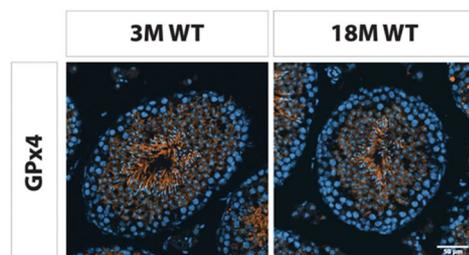


図 6：加齢による抗フェロトシス因子 GPx4 の発現低下。GPx4 は野生型マウス精巣の精細管中心部に位置する円形精子細胞において強く発現するが、加齢 (18M) により減少することが定性的に観察された。

GPx4 にはいくつかのイソフォームが存在することが知られているが、その中でフェロトシスに参与するのは細胞質型 (cGPx4) のみである (総説 Xie et al., Autophagy, 2023 参照)。現時点でイソフォーム特異的な抗体は得られなかったことから、cGPx4 以外にミトコンドリア型 (mGPx4) ならびに核型 (nGPx4) それぞれを区別しうるプライマーをデザインして、単離した野生型円形精子細胞を用いて mRNA の発現を定量 PCR 法により解析した。すると、mGPx4 および nGPx4 の発現は若齢と高齢の円形精子細胞で変化が認められなかったが、cGPx4 の mRNA は加齢により有為に低下していた (図 7 右)。

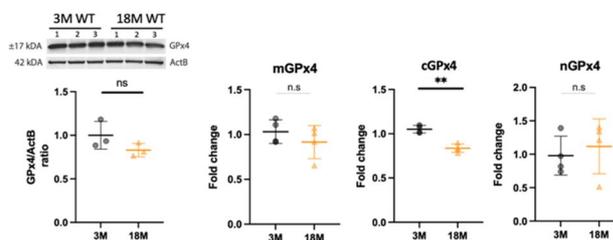


図7：加齢による抗フェロトシス因子GPx4の発現低下。単離した野生型マウス精巢由来円形精子細胞において、加齢により抗体フェロトシス作用の中心である細胞質型イソフォームcGPx4のmRNA発現は有為に低下していた (unpaired t-test, $p < 0.001$)。

【考察】

以上より、円形精子細胞で生じている細胞死はフェロトシスである可能性が高く、加齢によって減少すること、有 Y 染色体精子細胞よりも有 X 染色体精子細胞の方がフェロトシスに陥りやすいことがわかった。本報告書作成時点において、ビタミン E 欠乏餌により円形精子細胞のフェロトシスを誘導できるか、ビタミン E 添加餌で高齢マウスの精巢で生じているフェロトシスを抑制することができるかについて解析を進めており、有望な結果が得られつつある (未発表)。フェロトシス経路の上流には脂質の酸化が想定されるため、今後、どのような酸化脂質が高齢マウスの精巢に含まれるかについて解析を進めることを予定している。また、なぜ有 Y 染色体精子細胞よりも有 X 染色体精子細胞の方がフェロトシスに陥りやすいのかについても、今後の課題である。

当研究室ではマウスをモデルとして、父加齢が次世代の神経発達障害のリスクとなるという疫学研究的生物学的根拠についてマウスを用いて、加齢精子のエピジェネティックな変化に関して一連の解析を行い、確からしさの検証やバイオマーカー探索を行ってきた (詳しくは総説 館花、大隅、DOHaD 研究、2022 参照)。本研究が発展することにより、精子形成におけるアンチエイジング法を見出すことができれば、近年、若年層での精子数の低下等の問題 (Rolland et al., Hum Reprod, 2013) を予防し、少子化対策に繋げることも可能であるかもしれない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Mai Lingling, Inada Hitoshi, Kimura Ryuichi, Kanno Kouta, Matsuda Takeru, Tachibana Ryosuke O., Tucci Valter, Komaki Fumiyasu, Hiroi Noboru, Osumi Noriko	4. 巻 25
2. 論文標題 Advanced paternal age diversifies individual trajectories of vocalization patterns in neonatal mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104834 ~ 104834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104834	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 館花 美沙子、大隅 典子	4. 巻 11
2. 論文標題 POHaDの観点からみる神経発達症発症リスク	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 DOHaD研究	6. 最初と最後の頁 52 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.51067/dohad.11.2_52	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 Kanatsu-Shinohara Mito, Naoki Honda, Tanaka Takashi, Tatehana Misako, Kikkawa Takako, Osumi Noriko, Shinohara Takashi	4. 巻 17
2. 論文標題 Regulation of male germline transmission patterns by the Trp53-Cdkn1a pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1924 ~ 1941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2022.07.007	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 Ochi Shohei, Manabe Shyu, Kikkawa Takako, Osumi Noriko	4. 巻 23
2. 論文標題 Thirty Years' History since the Discovery of Pax6: From Central Nervous System Development to Neurodevelopmental Disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6115 ~ 6115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23116115	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 Miyahara Kazusa, Tatehana Misako, Kikkawa Takako, Osumi Noriko	4. 巻 13
2. 論文標題 Investigating the impact of paternal aging on murine sperm miRNA profiles and their potential link to autism spectrum disorder	5. 発行年 2023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/s41598-023-47878-z	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 Suzuki Jun, Hemmi Tomotaka, Maekawa Masamitsu, Watanabe Masahiro, Inada Hitoshi, Ikushima Hiroyuki, Oishi Tetsuya, Ikeda Ryoukichi, Honkura Yohei, Kagawa Yoshiteru, Kawase Tetsuaki, Mano Nariyasu, Owada Yuji, Osumi Noriko, Katori Yukio	4. 巻 13
2. 論文標題 Fatty acid binding protein type 7 deficiency preserves auditory function in noise-exposed mice	5. 発行年 2023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/s41598-023-48702-4	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 -

1. 著者名 Hara Yoshinobu, Katsuyama Takehiko, Fukaya Masahiro, Sugawara Takeyuki, Shiroshima Tomoko, Sadakata Tetsushi, Osumi Noriko, Sakagami Hiroyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 ADP Ribosylation Factor 4 (Arf4) Regulates Radial Migration through N-Cadherin Trafficking during Cerebral Cortical Development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eneuro	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) 10.1523/ENEURO.0125-23.2023	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 Mai Lingling, Inada Hitoshi, Osumi Noriko	4. 巻 43
2. 論文標題 Whole brain mapping of neuronal activity evoked by maternal separation in neonatal mice: An association with ultrasound vocalization	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 239 ~ 248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12337	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 Inada Hitoshi, Corales Laarni Grace, Osumi Noriko	4. 巻 17
2. 論文標題 A novel feature of the ancient organ: A possible involvement of the subcommissural organ in neurogenic/gliogenic potential in the adult brain	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	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) 10.3389/fnins.2023.1141913	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 大隅典子	4. 巻 27(2)
2. 論文標題 認知を支える神経新生と脂質栄養	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本認知症学会誌Dementia Japan	6. 最初と最後の頁 857-858
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 Corales Laarni Grace, Inada Hitoshi, Hiraoka Kotaro, Araki Shun, Yamanaka Shinya, Kikkawa Takako, Osumi Noriko	4. 巻 241
2. 論文標題 The subcommissural organ maintains features of neuroepithelial cells in the adult mouse	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Anatomy	6. 最初と最後の頁 820 ~ 830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joa.13709	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 Nagai Masayoshi, Iemura Kenji, Kikkawa Takako, Naher Sharmin, Hattori Satoko, Hagihara Hideo, Nagata Koh-ichi, Anzawa Hayato, Kugisaki Risa, Wanibuchi Hideki, Abe Takaya, Inoue Kenichi, Kinoshita Kengo, Miyakawa Tsuyoshi, Osumi Noriko, Tanaka Kozo	4. 巻 4
2. 論文標題 Deficiency of CHAMP1, a gene related to intellectual disability, causes impaired neuronal development and a mild behavioural phenotype	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Communications	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) 10.1093/braincomms/fcac220	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28件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 大隅 典子
2. 発表標題 神経新生からアプローチする認知症
3. 学会等名 日本脳神経外科認知症学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大隅 典子
2. 発表標題 成人期疾患を理解するためのDOHaD
3. 学会等名 第19回日本女性腎臓医の会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大隅 典子
2. 発表標題 父側からみたDOHaD：POHaDへの気付き
3. 学会等名 第9回日本DOHaD学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大隅 典子
2. 発表標題 脳の発生発達と神経発達障害
3. 学会等名 応用脳科学コンソーシアム2022年度応用脳科学アカデミー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大隅 典子
2. 発表標題 DOHaD：健康や疾病の発生的起源
3. 学会等名 お茶の水女子大学「ヒューマンライフイノベーション開発研究機構」シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Osumi, N., Tatehana, M., Inada H., Kikkawa, T.
2. 発表標題 Paternal aging and the offspring sex ratio in mice
3. 学会等名 DOHaD国際学会2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tatehana, M., Osumi, N.
2. 発表標題 EXPRESSION CHANGES OF REST/NRSF IN SPERMATOGENESIS FROM NEONATAL TO ADULT MURINE TESTIS
3. 学会等名 DOHaD国際学会2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 舘花 美沙子、大隅 典子
2. 発表標題 マウス精子形成過程におけるREST/NRSFの発現動態の変化：新生仔から成体まで
3. 学会等名 第9回日本DOHaD学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Germeraad, J., Tatehana, M., Inada, H., Kikkawa, T., Osumi, N.
2. 発表標題 Age-associated sex chromosome ratio alteration through Pax6-dependent ferroptosis
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Germeraad, J., Tatehana, M., Inada, H., Kikkawa, T., Osumi, N.
2. 発表標題 Age-associated sex chromosome ratio alteration through Pax6-dependent ferroptosis
3. 学会等名 IROS&F in Life, Death & Disease. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Germeraad, J., Tatehana, M., Inada, H., Kikkawa, T., Osumi, N.
2. 発表標題 The age-associated sex chromosome ratio is altered in a Pax6 dependent manner
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Germeraad, J, Tatehana, M, Inada H, Kikkawa, T, Osumi, N
2. 発表標題 Ferroptosis as a potential mechanism regulating the sex chromosome ratio during spermatogenesis.
3. 学会等名 第5回春の神経発生研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Germeraad, J, Tatehana, M, Inada, H, Kikkawa, T, Osumi, N
2. 発表標題 Age-associated sex chromosome ratio alteration through Pax6-dependent ferroptosis.
3. 学会等名 Iron, Reactive Oxygen Species & Ferroptosis in Life, Death and Disease (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Germeraad, J, Tatehana, M, Inada H, Kikkawa, T, Osumi, N
2. 発表標題 The age-associated sex chromosome ratio is altered in a Pax6-dependent manner.
3. 学会等名 第16回リトリート東北大学大学院生研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Germeraad, J, Tatehana, M, Inada, H, Kikkawa, T, Osumi, N
2. 発表標題 The age-associated sex chromosome ratio is altered in a Pax6 dependent manner.
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大隅典子
2. 発表標題 神経発達障害発症の遺伝的・非遺伝的リスク：Pax6と父加齢を中心に
3. 学会等名 第127回日本眼科学会総会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Germeraad, J, Tatehana, M, Inada H, Kikkawa, T., Osumi N
2. 発表標題 Age-related alteration of the sex chromosome ratio in round spermatids during spermatogenesis.
3. 学会等名 第6回春の神経発生研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Osumi N
2. 発表標題 Transgenerational epigenetics through the sperm is a key to understand molecular mechanisms of neurodevelopmental disorders.
3. 学会等名 KU Leuven-Tohoku Univ Joint Symposium on Neuroscience
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Osumi N
2. 発表標題 Transgenerational Epigenetics: A Key to Understand Neurodevelopmental Disorders.
3. 学会等名 Mongolia Neuroscience Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Osumi N
2. 発表標題 Global Challenge of Japan in Neuroscience Research.
3. 学会等名 IBRO (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大隅典子
2. 発表標題 神経発達症の発症機序と高次脳機能障害
3. 学会等名 第47回日本高次脳機能障害学会学術集会. (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大隅典子
2. 発表標題 次世代継承エピジェネティクスからみた神経発達障害
3. 学会等名 第7北陸エピジェネティクス研究会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大隅典子
2. 発表標題 神経発達障害の病因病態解明を目指して：遺伝的・環境的要因によるモデルの活用と新規解析系
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大隅典子
2. 発表標題 発生学・先天異常学からDOHaDへ：未知ノ奥へ
3. 学会等名 第53回日本腎臓学会東部学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Germeraad J, Kikkawa T, Osumi N
2. 発表標題 Ageing reduces the proportion of X carrying haploid male germline cells in a Pax6 dependent manner.
3. 学会等名 KU Leuven-Tohoku Univ Joint Symposium on Neuroscience
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Germeraad J, 吉川貴子, 大隅典子
2. 発表標題 The age-associated sex chromosome ratio is altered in a Pax6 dependent manner.
3. 学会等名 第11回日本DOHaD学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Germeraad J, 吉川貴子, 大隅典子
2. 発表標題 Pax6依存的な加齢に伴う性染色体比の変化
3. 学会等名 先進ゲノム支援拡大班会議
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大隅典子
2. 発表標題 神経発達症リスクとしての父加齢：エピジェネティックな観点より
3. 学会等名 第17回自閉症研究会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 大隅典子	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 216
3. 書名 小説みたいに楽しく読める脳科学講義	

1. 著者名 大隅典子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 1704
3. 書名 カンデル神経科学 第2版（宮下保司監訳）. Part VII 神経発生と行動の発	

〔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	稲田 仁 (Inada Hitoshi) (60419893)	東北大学・発生発達神経科学分野・非常勤講師 (11301)	
研究 分担者	吉川 貴子 (Kikkawa Takako) (90727851)	東北大学・医学系研究科・助教 (11301)	

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