

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 12 月 27 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2011～2015

課題番号：23220011

研究課題名(和文) マウスを用いたゲノム高度可塑性因子の同定とその応用

研究課題名(英文) Identification of factors endowing the genome with a high plasticity in the mouse and their applications to biomedical researches

研究代表者

小倉 淳郎 (Ogura, Atsuo)

国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソースセンター・室長

研究者番号：20194524

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 158,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、効率的に再プログラム化されるゲノムを持つマウス系統(129系)に存在する可塑性因子を同定するために実施した。標準的な系統であるC57BL/6(B6)系と129系のリコンビナント近交系9系統を用いて核移植クローンを実施し、効率と胎盤の表現型の解析により、ゲノム可塑性因子の領域をゲノム上の4カ所に絞り込んだ。さらにコンソミック系統を用いた核移植クローンによって、最も表現型に影響する第8染色体上の領域を特定した。そこに存在する遺伝子のB6と129系統間の多型解析、発現パターン、機能により有力な1遺伝子Rbl2を同定し、そのBACトランスジェニックマウス作出に成功した。

研究成果の概要(英文)：The present study was undertaken to identify the factor(s) responsible for the genomic plasticity, which is specifically observed in the genome of the 129 strain mice. First, we employed the forward genetics approach, using B6 x 129 recombinant inbred (RI) strains. Based on the cloning efficiencies and the placental phenotypes observed from 9 RI strains and the polymorphic information of the RI strains, we identified four candidate genomic regions for the plasticity factor(s). We then cloned several consomic strains and successfully narrowed down the position to chromosome 8. According to the B6-129 polymorphism, expression patterns, and functions, we identified one epigenetics-related gene. Finally, we successfully generated BAC transgenic mice that carried the entire region of the gene from the 129 genome, which we expect to explore the mechanism of the genomic plasticity imposed on the 129 mouse genome.

研究分野：実験動物学

キーワード：ゲノム再プログラム化 ゲノム可塑性 核移植クローン マウス

1. 研究開始当初の背景

哺乳類の個体発生の間には、受精や着床などゲノム上に大規模なエピジェネティック変化が生じる現象が知られており、近年その制御機構が徐々に明らかにされてきた。さらに体細胞クローン産子の誕生および体細胞由来の人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell, iPS 細胞) の樹立により、このエピジェネティックな変化は不可逆ではなく、蓄積された変化 (エピジェネティック記憶) を人為的に巻き戻すことが可能であることが証明された。しかしながら、この逆方向エピジェネティック変化 (再プログラム化) は、その不自然さ故にしばしばエラーあるいは不完全な再プログラム化が生じてしまう。これまで iPS 細胞や核移植クローン研究の多くは、卵子細胞質側の因子や転写・誘導因子 (山中因子など)、すなわち再プログラム化する側の因子の同定・解明に注がれており、「再プログラム化されるゲノム側の可塑性因子」はほとんど注目されてこなかった。しかし、研究上のみならず、産業あるいは医療の現場において、ゲノム再プログラム化を高効率かつ error-free に達成することは究極の目標である。このためには、再プログラム化因子だけでなく、再プログラム化される側のゲノムの可塑性に着目する必要がある。

2. 研究の目的

本研究は、その再プログラム化される側のゲノムの条件、すなわちゲノム可塑性に注目したものである。我々は、多くのマウス体細胞クローン実験を進めるうちに、一部のマウス系統 (系統名: 129 系) のゲノムは、非常に正確に再プログラム化され、その体細胞に由来する胚の品質 (網羅的遺伝子発現など) は受精卵にきわめて近いことを発見した。この 129 系マウスは、約 30 年前に最初に胚性幹細胞 (ES 細胞) が樹立された系統でもあり、また iPS 細胞の樹立においても有利な系統であることが報告されており、ゲノムの可塑性が推測された。

核移植に用いるレシピエント卵子は共通 (F1 交雑系の卵子) であるので、これらの正確なゲノム再プログラム化のメカニズムは 129 系ゲノムそのものの中に隠されているはずである。すなわち、129 ゲノムが自らに高度な可塑性を付与していることになる (図 1)。

しかしながら、その本態が全く不明であるため、最初に既存のリコンビナント近交系あるいは新規コンソミック系統を用いてゲノム上の位置の絞り込みから開始し、領域の絞り込み後にそこに存在する遺伝子の機能から可塑性を高める機構を推定する。そしてその遺伝子を BAC トランスジェニックなどにより他のマウス系統ゲノムへ導入して核移植あるいは iPS 細胞樹立により表現型を確認する。

最終目標は、この機能を応用して極めて正常に近い体細胞クローン動物や人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を作出する技術を実用化し、将来の産業および医学領域への貢献をすることにある。

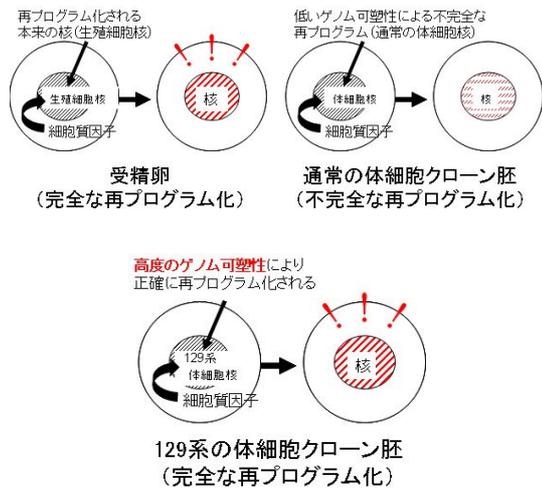


図1. 129 系統ゲノムに存在すると予想されるゲノム可塑性因子

3. 研究の方法

本研究では、形質から遺伝子を探索する順遺伝学手法 (forward genetics) を応用する。具体的には以下の方法である。

(1) リコンビナント近交系を用いた解析

C57BL/6 (B6) 系統と 129 系統間のリコンビナント近交系を用いて核移植等のゲノム再プログラム化実験を実施し、その再プログラム化パターンをもとに 129 型の特性を有する系統を分別する。そしてリコンビナント近交系間のゲノム上多型パターンから領域を絞り込み、責任遺伝子が存在する領域を絞り込む。また、予備的に、これらの系統の核移植クローン胚の遺伝子発現解析も実施する。さらに一部の系統については、血清-LIF 条件下 (初期の ES 細胞樹立条件で、129 系の ES 細胞が有意に効率的に樹立できる) で ES 細胞の樹立効率を検定する。

(2) コンソミック近交系を用いた解析

コンソミック近交系とは、限られた染色体のみが別系統になっているマウス系統である。リコンビナント近交系で絞り込んだ染色体のうち、どの染色体に責任領域が存在するのかを絞り込むために、B6 背景で 1 本 (または 2 本) の染色体のみが 129 系となっている (あるいはその逆のパターン) コンソミック系統を用いて、(1) と同様に核移植実験を実施する。

(3) B6 と 129 系の多型情報に基づく責任候補遺伝子の同定

(2) で染色体とその領域が絞られた後、領域内に存在する B6 と 129 系統の多型情報を検索し、特に coding 遺伝子のアミノ酸変異が生じている遺伝子を特定する。

(4) BAC トランスジェニック作出によるゲノム可塑性獲得の確認

(3) で特定された遺伝子の 129 ゲノムに基づく BAC トランスジェニックマウスを作出し、核移植や ES 細胞樹立により、その表現型を確認する。

4. 研究成果

(1) リコンビナント近交系を用いた解析

研究当初は、申請書において計画したとおり、リコンビナント近交系 9 系統の体細胞をドナーとしたクローン胚盤胞期胚 (N=5) を用いてマイクロアレイによる遺伝子発現解析を行うことで、各系統の型別の分析を試みた。しかしながら、全てのリコンビナント近交系発現パターンの位置が、129 と B6 系統の中間に位置し、明確な統計的分離が困難であったため、本手法における分析結果は以降の研究には採用しなかった。

次に、129 系統の体細胞クローン産仔出生率が高いことと、胎盤重量が小さいという特異な表現型を利用して、各リコンビナント近交系のクローン産仔作出を行い、出生率と胎盤重量の解析を行った (表 1)。仮親への移植胚数は何らかのアクシデントによる発生不良の可能性などを除去するために、各系統 500 個程度を目標とした。その結果、近交系にも関わらずクローン産仔が得られた 6 系統 (表 1 D, F, P, Q, R, T) と得られなかった 3 系統 (表 1 G, H, N) が確認された。

表 1: リコンビナント近交系 9 系統における体細胞クローン発生効率一覧

系統	N	細胞種	培養胚数	分割胚数 (%)	4/8cells (%)	移植胚数	着床数 (%)	産仔数 (%)
D	2	Cumulus	210	198 (94.3)	160 (76.2)	161	68 (42.2)	0 (0.0)
	6	Cumulus	1081	1054 (97.5)		926	401 (43.3)	7 (0.8)
	1	Blood cell	154	117 (76.0)		117	26 (22.2)	0 (0.0)
F	4	Cumulus	610	506 (83.0)		362	146 (40.3)	3 (0.8)
	1	Blood cell	179	167 (93.3)		139	41 (29.5)	1 (0.7)
G	4	Cumulus	692	656 (94.8)		609	295 (48.4)	0 (0.0)
H	5	Cumulus	850	800 (94.1)		783	273 (34.9)	0 (0.0)
	1	Cumulus	129	121 (93.8)	90 (69.8)	88	56 (63.6)	0 (0.0)
N	3	Cumulus	686	646 (87.0)		638	245 (38.4)	0 (0.0)
	1	Blood cell	92	68 (73.9)		48	17 (35.4)	0 (0.0)
P	2	Cumulus	376	349 (92.8)	251 (66.8)	229	106 (46.3)	2 (0.9)
	2	Blood cell	156	129 (82.7)		135	40 (29.6)	1 (0.7)
Q	4	Cumulus	681	638 (93.7)		584	272 (46.6)	2 (0.3)
	1	Blood cell	155	148 (95.5)		127	46 (36.2)	0 (0.0)
R	2	Cumulus	280	260 (92.9)	208 (74.3)	169	77 (45.6)	0 (0.0)
	6	Cumulus	892	830 (93.0)		768	325 (42.3)	2 (0.3)
T	5	Cumulus	848	812 (95.8)		797	374 (46.9)	9 (1.1)
	2	Blood cell	118	99 (83.9)	68 (57.6)	63	30 (47.6)	0 (0.0)
129/Sv	3	Cumulus	245	240 (98.0)	222 (90.6)	702	349 (49.7)	2 (0.3)
	1	Cumulus	192	187 (97.4)		163	79 (48.5)	2 (1.2)
Total			7454	6935 (93.0)		6671	2864 (42.9)	29 (0.4)

D, F, P, Q, R, T 系統は産仔が得られた一方で、G, H, N 系統については、500 個以上の胚を仮親に移植したにも関わらず、産仔は全く得られなかった。

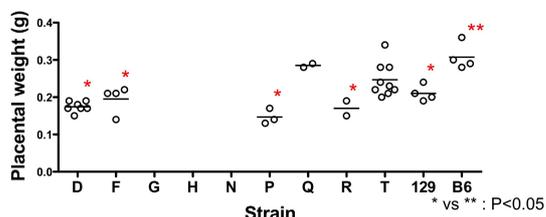


図 2: リコンビナント各系統のクローン産仔胎盤重量 B6 の胎盤重量と有意差が見られる 4 系統 (D, F, P, R) が確認された。

さらに、これら 6 系統より得られた産仔の

胎盤重量を確認したところ、出産が確認された 6 系統のうち、重量の小さいものが 4 系統、大きいものが 2 系統確認された (図 2)。すなわち、129 型として確実に分類され得る 4 系統が同定された。

そこで、これらの結果の裏付けを行うため、リコンビナント近交系と 129 を掛け合わせた F1 系統についても体細胞クローン産仔の作製を行った。F1 遺伝子型のクローンはもともと過形成胎盤の傾向があるため、胎盤重量は同一系統内においても分散が大きく統計解析に適しなかったが、出生率については胎盤重量の低い D, F, P 系統は G, H, N 系統のそれよりも高く、上記の結果を裏付けるデータが得られた (図 3)。(Q, R, T は未確認)

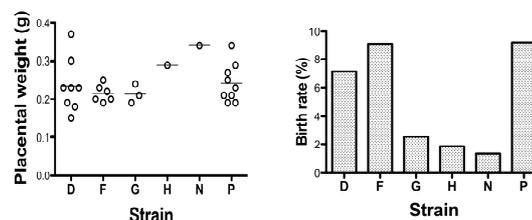


図 3: 129 との F1 系統における胎盤重量 (左) と出生率 (右)。胎盤重量は系統内における分散が大きく、統計解析には適さないが、出生率は D, F, P 系統が高い傾向があり、129 型としての分類を裏付ける結果となった。

以上の結果から、D, F, P, R 系統を 129 型、G, H, N 系統を B6 型とした場合の、リコンビナント近交系のゲノム多型データベースと一致する領域の絞り込みを行ったところ、全ゲノム上の 4 ケ所の領域 (染色体 2, 5, 8, 19) に限定されることが明らかとなった。染色体上における各領域は 2-5 Mbp とごく限られた大きさで、各領域に含まれる遺伝子数は各 40-70 個程度であるため、候補遺伝子数は 200 個程に絞り込まれた。さらに、胎盤重量の大きい Q, T 系統を B6 型とした場合、さらに 2 ケ所の領域 (染色体 8, 19) に絞り込まれた。従って、129 系統のゲノム高度可塑性因子を含み得る領域は、全ゲノム中の 4 ケ所で、その内 2 ケ所が主要な領域と考えられた (図 4)。

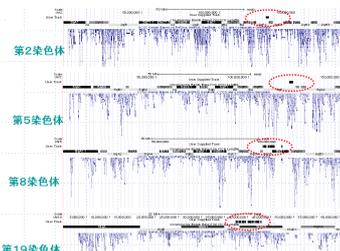


図 4: 129 系統における 4 つのゲノム可塑性責任候補領域。

また、3 系統のリコンビナント近交系の胚盤胞をもちいて、血清-LIF による ES 細胞樹立実験を実施し、核移植の結果を支持する結果を得た。

(2) コンソミック近交系を用いた解析

そこで、これらの候補染色体が置換された B6 x 129 コンソミック系統 (樹立途上) を米

国 Case Western Reserve 大学より凍結精巢の形で入手した。凍結精巢から顕微受精により個体を復元し、交配や体外受精によりコンソミック化を行った。染色体 5, 8, 19 については、F3 から F5 においてコンソミックホモ化が完了し、核移植クローン実験を開始した。それぞれの系統で、1000 個以上の胚移植を行った。その結果、8 番染色体のコンソミック系統で、D, F, P リコンビナント系統に匹敵する出生率 (胚移植あたり 0.67% [7/1043]) および最小の胎盤の大きさ (すべて 200 mg 以下) を得られ、少なくとも、8 番染色体上の当該領域には、可塑性因子の責任遺伝子が存在することが示された。

(3) B6 と 129 系の多型情報に基づく責任候補遺伝子の同定

そこで当該領域に存在する遺伝子の多型を exome 解析により検索した。これまでの 129 系統の核移植クローンでは、全てのドナー細胞種で可塑性が観察されていることから、ubiquitous に発現している遺伝子に絞った。その結果、当該領域に存在する約 90 個の遺伝子のうち、15 個でアミノ酸置換を認め、ubiquitous に発現し、なおかつエピジェネティクス関連遺伝子は Rb12 遺伝子 1 個のみであった。本遺伝子は、腫瘍の発生および Dnmt の制御に関係しており、129 マウスの表現型および予想される可塑性因子の機能 (teratoma の遺伝的背景および DNA 低メチル化傾向 [発表論文]) と一致する。本遺伝子の B6-129 系統間におけるアミノ酸置換は、5 カ所存在した。この置換のうち、4 個は遺伝子の機能ドメイン内に存在しており、その構造を大きく変えることが予想された。また、興味深いことに、本遺伝子は、機能ドメイン内のリン酸化により腫瘍細胞の細胞周期、転写活性化を調節することが明らかとなっている。129 系統では独自のセリン (S) およびスレオニン (T) 残基が含まれていることから、cyclin A/Cdk2 と cyclin D/Cdk 4 による新たなリン酸化残基によって、129 系統におけるゲノム可塑性を促進させる可能性がある。また、3'-UTR の配列を解析したところ、23 カ所の多型が存在しており、miRNA による分解に影響を与えている可能性もある。実際に本遺伝子の胚盤胞における発現を調べると、129 系統由来のクローン胚のみならず顕微授精 (ICSI) 胚でも、B6 系統由来胚の数倍の発現が観察された。

4) BAC トランスジェニック (TG) 作出によるゲノム可塑性獲得の確認

以上から、129 系マウスのゲノム可塑性に関わるきわめて有力な候補遺伝子に行き着いた。そこで、129 系統のゲノム情報をもとに、Rb12 遺伝子の BAC のコンストラクトを作成し、TG マウスの作成を行った。その結果、最終的に 31 匹の TG 個体を得られ、うち 14 匹が実際に高発現であることを確認した。これらの TG マウス系統の B6 コンジェニック化がほぼ終了したので、iPS 細胞樹立効率の検

定を開始する。

本研究では、近交系を用いた核移植クローン実験 (通常は F1 交雑系を用いる) そしてコンソミック系統の確立という技術的な困難があったが、核移植クローンの技術の改善も並行して行うことにより、最終的に合計 13,785 個のクローン胚を胚移植し、安定した効率で産子を得ることができた。その結果、129 系統のゲノム可塑性に関わる候補因子として、Rb12 を同定することができた。作出した BAC-TG マウスを用いて、そのゲノム可塑性の基盤メカニズムを解析するとともに、Q および T リコンビナント系統の情報を元に、第二の候補 (5 番染色体の可能性が高い) も絞り込みたい。

ゲノム可塑性は、ゲノム再プログラム化の効率を大きく左右する。本研究の成果により、再プログラム化「される側」の因子が初めて明らかにされ、人為的再プログラム化を通じた個体あるいは細胞作出の新規技術につながるものと期待される。

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 34 件) (すべて査読有り)

Motomura K, (8 人略), Abe K, Ogura A.

Cellular dynamics of mouse trophoblast stem cells: Identification of a persistent stem cell type. *Biol Reprod*, 2016 (印刷中)

doi: 10.1095/biolreprod.115.137125

Loi P, Iuso D, Czernik M, Ogura A. A new, dynamic era for somatic cell nuclear transfer? *Trends in Biotechnology* 2016

doi: 10.1016/j.tibtech.2016.03.008.

Motomura K, Inoue K, Ogura A. Selection of accurate reference genes in mouse trophoblast stem cells for reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction. *J Reprod Dev*, 2016 (印刷中)

doi: <http://doi.org/10.1262/jrd.2015-170>

Hasegawa A, (5 人略), Ogura A. High-yield superovulation in adult mice by anti-inhibin serum treatment combined with estrous cycle synchronization. *Biol Reprod* 94:21(1-8), 2016

Hatanaka Y, (7 人略), Ogura A. Histone chaperone CAF-1 mediates repressive histone modifications to protect preimplantation mouse embryos from endogenous

retrotransposon. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:14641-14646, 2015

Inoue K, Ogura A. In quest of genomic treasure. *J Reprod Dev* 61: 489-493, 2015.

Inoue K, (5 人略), Abe K, Ogura A. Trichostatin A specifically improves the aberrant expression of transcription factor genes in embryos produced by somatic cell nuclear transfer. *Sci Rep* 5:10127, 2015.

Kurotaki YK, (6 人略), Ogura A. Impaired active DNA demethylation in zygotes

- generated by round spermatid injection. *Hum Reprod* 30:1178-1187, 2015
- Mizutani E, (12 人略), Abe K, Ogura A. Generation of cloned mice from adult neurons by direct nuclear transfer. *Biol Reprod* 92:81, 2015
- Sugimoto M, (8 人略), Ogura A, Abe K. A simple and robust method for establishing homogeneous mouse epiblast stem cell lines by Wnt inhibition. *Stem Cell Rep* 4:744-757, 2015.
- Mochida K, (14 人略), Ogura A. Devising assisted reproductive technologies for wild-derived strains of mice: 37 strains from five subspecies of *Mus musculus*. *PLoS One* 9: e114305, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0114305.
- Kamimura S, (10 人略), Ishino F, Ogura A. Establishment of paternal genomic imprinting in mouse prospermatogonia analyzed by nuclear transfer. *Biol Reprod* 91: 120(1-12), 2014.
- Oikawa M, (8 人略), Abe K, Ishino F, Ogura A. Understanding the X chromosome inactivation cycle in mice: A comprehensive view provided by nuclear transfer. *Epigenetics* 9: 204-211, 2014.
- Shinagawa T, (11 人略), Ogura A, Shirahige K, Ishii, S. Histone variants enriched in oocytes enhance reprogramming to induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 14: 217-227, 2014.
- Hasegawa A, (3 人略), Ogura A. Microdroplet in vitro fertilization can reduce the number of spermatozoa necessary for fertilizing oocytes. *J Reprod Dev* 60: 187-193, 2014
- Okae H, (11 人略), Ogura A, Arima T. RNA sequencing-based identification of aberrant imprinting in cloned mice. *Hum Mol Genet* 23: 992-1001, 2014.
- Hirasawa R, Matoba S, Inoue K, Ogura A. Somatic donor cell type correlates with embryonic, but not extra-embryonic, gene expression in postimplantation cloned embryos. *PLoS One* 8: e76422, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0076422.
- Honda A, (9 人略), Ogura A. Naive-like conversion overcomes the limited differentiation capacity of induced pluripotent stem cells. *J Biol Chem* 288: 26157-26166, 2013.
- Kamimura S, (7 人略), Ogura A. Mouse cloning using a drop of peripheral blood. *Biol Reprod* 89: 24, 1-6, 2013.
- Shiura H, (6 人略), Ogura A, Abe K. Generation of a novel germline stem cell line expressing a germline-specific reporter in the mouse. *Genesis* 51: 498-505, 2013.
- 21 Oikawa M, (7 人略), Abe K, Ishino F, Ogura A. RNAi-mediated knockdown of Xist does not rescue the impaired development of female cloned mouse embryos. *J Reprod Dev* 59: 231-237, 2013.
- 22 Sugimoto M, (6 人略), Ogura A, Takagi N, Artzt K, Abe K. Molecular identification of t(w5): Vps52 promotes pluripotential cell differentiation through cell-cell interactions. *Cell Rep* 2: 1363-1374, 2012.
- 23 Ogura A, Inoue K, Wakayama T. Recent advancements in cloning by somatic cell nuclear transfer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 368, 2013. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2011.0329>
- 24 Mochida K, (8 人略), Ogura A. High osmolality vitrification: A new method for the simple and temperature-permissive cryopreservation of mouse embryos. *PLoS One* 8: e49316, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0049316.
- 25 Sato T, (6 人略), Ogura A, Yoshida S, Ogawa T. Testis tissue explantation cures spermatogenic failure in c-Kit ligand mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:16934-16938, 2012.
- 26 Mizutani E, Ogura A, Wakayama T. Nuclear transfer in the mouse oocyte. *Methods Mol Biol* 957:285-300, 2012.
- 27 Nakamura T, (6 人略), Ogura A, Shinkai Y, Nakano T. PGC7 binds histone H3K9me2 to protect against conversion of 5mC to 5hmC in early embryos. *Nature* 486: 415-419, 2012.
- 28 Hasegawa A, (6 人略), Ogura A. Efficient production of offspring from Japanese wild-derived strains of mice (*Mus musculus molossinus*) by improved assisted reproductive technologies. *Biol Reprod* 86: 167, 1-7, 2012.
- 29 Matoba S, Ogura A. Generation of functional oocytes and spermatids from fetal primordial germ cells after ectopic transplantation in adult animals. *Biol Reprod* 84: 631-838, 2011.
- 30 Sato T, (5 人略), Ogura A, Ogawa T. In vitro production of fertile sperm from murine spermatogonial stem cell lines. *Nature Commun* 2:472, 2011. doi: 10.1038/ncomms1478
- 31 Kohda T, (7 人略), Wakana S, Ogura A, Ishino F. Intracytoplasmic sperm injection induces transcriptome perturbation without any transgenerational effect. *Biochem Biophys Res Commun*. 410: 282-288, 2011.
- 32 Sato T, (5 人略), Ogura A, Ogawa T. In vitro production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes. *Nature* 471: 504-507, 2011.
- 33 Fulka H, (7 人略), Ogura A, Fulka, J. Jr . Production of mouse embryonic stem cell lines from maturing oocytes by direct conversion of meiosis into mitosis. *Stem Cells* 29: 517-527, 2011.
- 34 Matoba S, (6 人略), Abe K, Nakano T, Ishino F, and Ogura A. RNAi-mediated knockdown of Xist can rescue the impaired postimplantation development of cloned mouse embryos. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:

20621-20626, 2011.

〔学会発表〕(計4件)

Ogura A. "Nuclear transfer for the study of developmental epigenetic" International Symposium on the Future of Nuclear Transfer and Nuclear Reprogramming, Yamanashi University, Yamanashi, March 10, 2016

Ogura A. "Epigenetic abnormalities associated with somatic cell nuclear transfer in mice" at Symposium "Programming/Reprogramming Stem Cell Fate", The 37th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, Pacifico Yokohama, Yokoyama, November 25, 2014

Ogura A. Oikawa M, Inoue K, "Nuclear transfer for the study of X chromosome inactivation in mice" Mouse Molecular Genetics. California, USA, Oct 4, 2012

Ogura A. "X-chromosome inactivation status in cloned mouse embryos" "Epigenetic Memory" The Company of Biologists Workshop, Steyning, UK, June 26, 2012

〔図書〕(計7件)

的場章悟, 小倉淳郎. 「顕微授精・核移植クローン技術」マウス表現型解析パーフェクトガイド 羊土社 2016 印刷中

井上貴美子, 小倉淳郎. 「核移植により起こるリプログラミングエラー」細胞工学 Vol. 34, No.9 873-878, 2015 秀潤社

小倉淳郎, 黒滝陽子. 「顕微授精でわかること、できること」細胞工学 Vol. 33, No.4 400-405, 2014 秀潤社

Ogura A., Inoue K. Clone-specific X-linked gene repression caused by ectopic Xist transcripts from the active X chromosome In: Principles of Cloning, 2nd Edition, Elsevier, 161-172, 2013

的場章悟, 井上貴美子, 小倉淳郎. 「核移植技術: Xist の機能抑制による体細胞クローン作出効率の改善法」細胞工学 Vol.31, No.3 282-287, 2012 年 秀潤社

小倉淳郎. 「核移植クローン技術の未来は?」細胞工学 Vol.31, No.3 288-289, 2012 秀潤社

本多 新, 小倉淳郎. 「iPS 細胞の基礎生理学: ウサギ多機能性幹細胞でつなぐ基礎と医療のかけはし」医学のあゆみ Vol.239, No.14, 2011 医歯薬出版株式会社 2011 年 12 月 31 日発行

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

名称: 「非ヒト哺乳動物」

発明者: 小倉淳郎、井上貴美子、神沼修、形山和史

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2014-244988

出願年月日: 2014/12/03

国内外の別: 国内

名称: 「男性不妊症の原因因子検出方法及び男性不妊症モデル動物」

発明者: 小倉淳郎、持田慶司、高崎延佳、成松久

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2013-558770

出願年月日: 2013/02/15

国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

<http://ja.brc.riken.jp/lab/kougaku/index.html>

<http://ja.brc.riken.jp/lab/kougaku/indexE.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小倉 淳郎 (OGURA, Atsuo)

国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソースセンター・室長

研究者番号: 20194524

(2) 研究分担者

石野 史敏 (ISHINO, Fumitoshi)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
研究者番号: 60159754

阿部 訓也 (ABE, Kuniya)

国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソースセンター・チームリーダー

研究者番号: 40240915

若菜 茂晴 (WAKANA, Shigeharu)

国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソースセンター・チームリーダー

研究者番号: 90192434

(3) 連携研究者

山海 直 (SANKAI, Tadashi)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・霊長類医科学研究センター・主任研究員

研究者番号: 80300937

永井 卓 (NAGAI, Takashi)

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合機構・領域長

研究者番号: 20391378