

領域略称名：	配偶子制御
領域番号：	3005

平成25年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「配偶子幹細胞制御機構」

平成20年度～平成24年度

平成25年 6月

領域代表者

(基礎生物学研究所・生殖細胞研究部門・教授・吉田松生)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	3
2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	5
3. 研究領域の設定目的の達成度	7
4. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	11
5. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	12
6. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	13
7. 総括班評価者による評価	14
8. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	16
9. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	20
10. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	27

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

【領域の目標】

次世代を産む配偶子を効率良く連続的に生産することは、動物にとって根源的な生命機能である。これは、配偶子幹細胞（Gamete Stem Cell: GSC）の自己複製と分化が、特別な微小環境（ニッチの場）、さらにニッチの場を作るニッチ細胞によってバランスよく制御されることにより保証される。本研究領域は、①配偶子幹細胞/ニッチ・システムを動物種横断的に解析し、基本となるプログラムと共に、②季節性繁殖や有性/無性生殖の転換など生殖戦略に基づく制御機構を明らかにすることを目的として設定された（図1）。

さらに、③GSC の機能を人為的に制御する技術応用に資することを視野に入れた研究を展開した。

【領域設定の背景】

GSC の機能と制御に関する研究は、その重要性にも関わらず、永らく発展して来なかった。その大きな障害は、生殖腺（精巣や卵巣）のなかで、GSC はごく少数であるため、それを同定し機能を解析することが困難であることであった。

ブレークスルーは、ショウジョウバエを用いた研究からもたらされた。この動物種では、GSC は「ニッチ細胞」と呼ばれる高度に特殊化した体細胞と接着している。GSC の分裂はニッチ細胞によって制御され、ニッチ細胞との接着を保つ娘細胞は GSC として維持される。一方、ニッチ細胞から離れた娘細胞は配偶子へと分化する。2000 年代に入って GSC 維持の分子機構の解明が進み、ニッチ細胞からの分泌因子が必須であることが明らかとなった。本領域の提案を行った 2008 年は、液性因子の保持などを通して GSC へのシグナルを量的・空間的に的確に伝達する領域として、新たに「ニッチの場」の概念が生まれつつある時期であった。

一方、他の動物種の GSC 研究は、相同遺伝子の解析など、ショウジョウバエとのアナロジーに基づくものが主流であった。しかし、マウスなど生殖器官の構造が異なり、GSC が存在する場所が明確でない動物では、ショウジョウバエ型の GSC 制御機構が存在するのかがまったく不明であった。しかし 2007 年に、領域代表である吉田らにより、マウス GSC を含む集団が機能的に特定されるとともに、血管系が、ニッチ細胞とニッチの場を含む領域を規定することが示された。これらの研究が牽引する形となり、2013 年現在にいたるまで、マウスをはじめとするほ乳類 GSC (精子形成幹細胞) は多くの研究者が注目する分野となって来ている。

このように、異なる動物種で、生殖腺の構造の違いを越えて GSC 制御機構の共通性を解析することが急速に現実のものとなって来ていた時期に本領域が発足した。研究期間を通して、この新しい研究分野に対して、国際的な貢献を果たして来たと自負している。

【領域の具体的目的】

このように本研究は、配偶子幹細胞研究の機運が高まっていた時期に、当分野を牽引してきた研究者が中心となって、動物種横断的な研究を展開すべく提案された。

本領域の第一の目的は、GSC、ニッチ細胞、ニッチの場の 3 つのコンポーネントが構成する GSC/ニッチの基本システムを明らかにすることである。このために、研究のインフラが整っているモデル動物であるショウジョウバエ（小林^橋、仁木）とマウス（吉田、小川）を主な対象とし、公募研究とともに集中的に研究を進めた（研究項目 A01）。第二の目的は、GSC/ニッチ・システムが、動物種に特徴的な生殖戦略に応じて制御されるメカニズムを明らかにすることである。そのために、顕著な季節性繁殖や雌雄の性的可塑性を示すサケ科魚類（吉崎）や有性/無性生殖の転換を行う扁形動物プラナリア（小林^一）に特に注目した（研究項目 A02）。さらに、研究項目として立ててはいないが、A01 においては泌尿器科医である小川が、A02 においては水産学者の吉崎をはじめとして、これらの研究成果を医学や水産学に応用することを視野に入れた研究を展開した。

以下、それぞれの具体的目的の詳細と、それに挑戦したグループの構成について述べる（図2）。

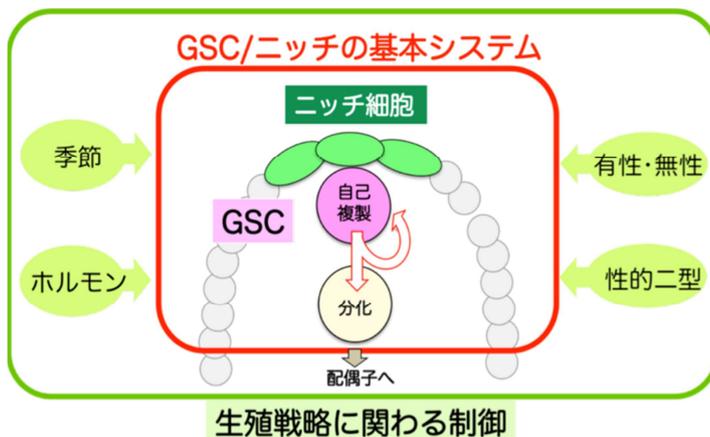


図1：本研究領域がターゲットとした、GSC/ニッチの基本システムと、それを制御する高位のメカニズム。

① GSC/ニッチの基本システム（研究項目 A01）

この項目では、研究インフラの整ったショウジョウバエとマウスに集中して、GSC/ニッチの基本システムの実体を解明することを目指した。具体的には、①GSC、ニッチ細胞、ニッチの場という3つのコンポーネントを組織学的に同定し、②それぞれの機能とコンポーネント間の相互作用を解明し、③そこで働く分子機構を明らかにすること、さらに、④個体発生における GSC/ニッチ・システムの形成過程を理解することである。

計画研究は、ショウジョウバエ GSC/ニッチ・システムを in vivo (小林^悟) および in vitro (仁木) の系を用いて解析する研究、同じく、マウス GSC/ニッチ・システムを in vivo (吉田) および invitro (小川) の系で解析する研究からなり、本項目のコアとしての研究の推進と密接な共同研究を期した。

計画研究を核とし、さらに公募研究の参加を得て、GSC/ニッチの基本システムの理解のために厚みのある研究を展開することを目指した。平成 21-22 年度に 6 件、23-24 年度には 8 件の公募研究が本項目に参画した。ショウジョウバエ (佐野、丹羽) とマウス (金井、篠原、永松、安部、磯谷、相賀、嶋、恒川、) の他、ハムスター (金井、恒川)、ニワトリ (斉藤)、メダカ (中村)、ゼブラフィッシュ (新屋) といったモデル生物を用いて、分子生物学、分子遺伝学、細胞生物学、組織形態学、細胞生物学といった手法を用いて、上記目的に挑戦した。



図 2：本研究領域の掲げた目的に挑戦するためのラインアップ

② GSC/ニッチ・システムに特異的な制御機構（研究項目 A02）

この項目では、他の体細胞性幹細胞には見られない、GSC/ニッチの基本システムに特異的な制御機構を解明することを目的とした。具体的には、①季節性(システムの活動と休止の制御)、②性の可塑性(システムの性的二型)、③有性/無性生殖の転換(システムの消失と誘導の制御)を取り上げる。これらはいずれも動物の生殖戦略に直結する、GSC/ニッチ・システムに特徴的な制御機構である。

計画研究では、①②の問題にアプローチするのに適しているニジマスなどサケ科魚類 (吉崎)、③の問題を解くのに適したプラナリア (小林^{一也}) に注目して研究を進めた。用いる実験系は、いずれも本計画班員が開発した極めて独創的なものである。

公募研究は平成 21-22 年度 3 件、23-24 年度 2 件の参加を得た。①の問題の解明に対してウズラ (吉村)、線虫 (福山)、③に対して群体ホヤ (砂長) と、特長ある研究を展開する研究者の参加を得て研究を遂行した。

③ 応用へ向けた研究の展開

上記の研究は、GSC/ニッチ・システムを人為的に制御する生殖医学・生理工学的技術の基盤となる。独立した研究項目として設置してはいないが、①不妊医療の革新的展開 (小川)、②家畜・家禽・養殖魚生産の飛躍的効率化 (吉崎、吉村)、更に、③絶滅危惧種や産業上有用種の遺伝子資源保護 (吉崎) など、人類の重大な課題を意識した研究を遂行した。

【我が国の学術水準の向上・強化への貢献】

本分野 (配偶子幹細胞) および関連分野 (生殖細胞研究一般、生理工学、発生工学など) の日本の研究水準は世界的に高い。しかし、動物学・発生学・細胞生物学・畜産学・水産学・医学など立脚点を異にするコミュニティーに研究者が分散しており、これらの分野を横断する共同研究や情報の交換は必ずしも頻繁ではないのが現状であった。本新学術領域は、多彩なコミュニティーに根ざした研究者が集まって作った、新たな集団であることが大きな特色である。そこで、多様な研究者コミュニティーを分野横断的に結びつけ、日本のアドバンテージを活かして世界をリードする共同研究・研究者集団を作ること大きな目標の一つとした。

その結果として、既存の各研究分野それぞれに革新的なフィードバックをもたらし、新たな学際領域を育む効果を期待した。更に、次世代を担う若い研究者の純粋な情熱を駆り立てる魅力ある研究を行い、積極的に発信することで、本研究領域のすそ野を広げることが目的とした。

2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

【研究組織】

本新学術領域研究は2つの研究項目を設定し、6つの計画研究と9（H21-22年度）および10（H23-24年度）の公募研究により研究を推進した。更に8名の評価担当・アドバイザーの参加を得て、領域を構成した。（所属は本領域参加当時のもの。○はH21-22年度、●はH23-24年度の公募研究代表者。）

①研究項目 A01

- 計画研究 1 小林 悟（基礎生物学研究所） 分担：浅岡美穂（国立遺伝学研究所）
- 計画研究 2 仁木雄三（茨城大学・理学部）
- 計画研究 3 吉田松生（基礎生物学研究所）
- 計画研究 4 小川毅彦（横浜市立大学・医学部） 分担：大保和之（横浜市立大学・医学部）

- 公募研究 1 金井克晃（東京大学・農学生命）○
- 公募研究 2 佐野浩子（お茶の水女子大学・お茶大アカデミック・プロダクション）○
- 公募研究 3 篠原美都（京都大学・医学研究科）○
- 公募研究 4 齋藤大介（奈良先端科学技術大学院大学）○●
- 公募研究 5 永松 剛（慶應義塾大学・医学部）○
- 公募研究 6 中村修平（基礎生物学研究所）○
- 公募研究 7 安部眞一（熊本大学）●
- 公募研究 8 磯谷綾子（大阪大学・微生物病研究所）●
- 公募研究 9 相賀裕美子（国立遺伝学研究所）●
- 公募研究 10 嶋 雄一（九州大学・医学研究院）●
- 公募研究 11 新屋みのり（国立遺伝学研究所）●
- 公募研究 12 恒川直樹（東京大学・農学生命）●
- 公募研究 13 丹羽隆介（筑波大学・生命環境）●

②研究項目 A02

- 計画研究 5 吉崎悟朗（東京海洋大学・海洋科学部）
- 計画研究 6 小林一也（慶應義塾大学・医学部→弘前大学・農学生命）
松本 緑（慶應義塾大学・理工学部）（H21 分担）

- 公募研究 14 福山征光（東京大学・薬学系研究科）○●
- 公募研究 15 吉村 崇（名古屋大学・生命農学）○
- 公募研究 16 砂長 毅（高知大学・教育研究部自然科学系）○●

●評価担当/アドバイザー

- 佐々木裕之 国立遺伝学研究所→九州大学 生体防御医学研究所
- 須田年生 慶應義塾大学 医学部
- 長澤丘司 京都大学 再生医科学研究所
- 長濱嘉孝 基礎生物学研究所→愛媛大学・社会連携推進機構
- 鍋島陽一 京都大学 医学研究科→先端医療振興財団・先端医療センター
- 松居靖久 東北大学 加齢医学研究所
- 諸橋憲一郎 九州大学 大学院 医学研究院
- 山本正幸 かずさ DNA 研究所

【各研究間の連携】

本領域ではお互いの研究を深く理解して、深い議論の中から実りある連携を生み出すことを、最も重要なことと位置づけた。計7回の領域会議では、研究者間の相互理解とともに密な議論を行なった。特に、研究代表者だけでなく、大学院生やポスドクが自分自身の研究成果を発表する機会も設け、それにより、実験上の技術的な問題点の克服とともに、解析手法やデータの共有に努めてきた。その結果、表1にまとめたような研究連携が活発に行なわれている。特に、細胞培養技術、セルソーティング技術、マイクロアレイ解析手法等に関する技術供与等による連携が顕著である。これは、技術的な連携を促進するためのマイクロアレイのフォーマットやデータ解析手法を最適化する努力や、セルソーティングのための設備を領域内に広く利用可能にするなどの措置が功を奏したためと考えている。また、2つの研究項目（A01<->A02）間および計画研究と公募研究の間の連携が行なわれているのも特徴である。このように、異なるバックグラウンドを持つ研究者が協力／連携し合い研究を遂行する、という本研究領域の理念を体現する研究体制を整えて研究を進めた。

本新学術領域研究は人的な交流が活発であった。本領域内で、大学院修了後にポスドクとして異動した例が3件、ポスドク後に助教として異動した例が1件ある。本研究領域は背景や基盤を異にする研究者集団であり、これまでの技術やバックグラウンドを活かして新たな研究分野で活躍するユニークなスタンスを持った若手を育成するだけでなく、各研究分野の活性化や連携につながり、更に研究成果として結実していることは特筆すべきと考えている。

表1. 計画研究／公募研究間の連携一覧

計画研究／公募研究番号		情報／技術等の提供元																							
		計画研究						公募研究																	
		項目A01			項目A02			項目A01										項目A02							
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
計画研究	A01	1		技, 検	デ			デ		デ															
		2	デ																						
		3	技			技, 検	情		デ		情						検, 情	デ		情				デ	
		4		技	デ		技		デ																
	A02	5	技	技	デ	技							技												
		6	技		技		技																	デ	
情報／技術等の提供先	A01	1			技																				
		2	技	デ																					
		3			情	技																			
		4																							技
		5					情	情																	
		6	技		技																				
		7			技																				
		8																							
	A02	9	デ		技, 検																				
		10			技, 情																				
		11																							
		12			技																				
		13	技, デ																						
		14						情, 技																	
		15			技, 情																				
		16	デ																						

検：検体等（細胞、生物個体）の供与。技：細胞培養技術、セルソーティング技術、マイクロアレイ解析手法等に関する技術の供与および解析技術に関する助言。デ：マイクロアレイデータ等の共有。情：その他情報の提供。

3. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目毎の状況も記述してください。

【領域を提案した背景と設定目的】

本領域の設定目的は、互い密接に関わる以下の2つに該当する。

- (2) 異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの。
- (3) 多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの。

本研究領域がターゲットとする分野（配偶子幹細胞）、および関連分野（生殖細胞研究一般、生殖工学、発生工学など）の日本の研究水準は世界的に見て高いと言われる。事実、重要な研究成果を挙げている研究者は少なくない。しかし実際には、動物学・発生学・細胞生物学・畜産学・水産学・医学など立脚点を異にするコミュニティーに研究者が分散しており、それとともに、対象とする動物種、実験技術や方法論、研究目的はそれぞれ大きく異なっている。例えば、基礎生物学的見地からショウジョウバエ配偶子幹細胞の詳細な制御メカニズムを分子レベルで研究する研究者と、ヒトの不妊治療を視野に入れてマウスの配偶子形成を研究する研究者、有用魚種の生産効率を高めることを目的に魚類配偶子形成の操作法を研究する研究者は、同じ「配偶子幹細胞制御」というキーワードを持つにもかかわらず、共同研究や情報交換はほとんど行われていないのが実情であった。この現状は世界的にも同じであり、例えばマウスとショウジョウバエの配偶子幹細胞研究者の交流は極く限られたものに留まっている。

代表者（吉田）は、今までのキャリアの中で研究の目的意識や方法論に関してショウジョウバエ研究（者）より多くを学んだ経験を持つ。それが、比較的応用研究に近いマウス配偶子幹細胞の研究を進める上で、研究のスタンスや方法論に大きな影響を与えてきた。そのため、様々なバックグラウンドの研究者と接する機会に恵まれ、先述した配偶子幹細胞研究の問題点には常に疑問を感じていた。裏返せば、交流の乏しかった研究者同士が連携すれば、それぞれの研究に新たな視点や技術が導入されて飛躍的に発展し、その結果としてインパクトのある学術の潮流が生まれると確信していた。

このような背景のもと本新学術領域は提案された。それは、異なるバックグラウンドで「配偶子幹細胞」を研究して来た研究者が、新たな共同研究コミュニティーを創出する挑戦であったといえる。本領域から新しい研究の潮流を生み出し、関連する分野を横断的に結びつけるコアとなり、さらに世界をリードする研究者集団を作りたいと考えた。

【領域設定目的の達成度の自己評価-総評】

領域申請時に掲げた目的を本当の意味で達成し、新しい潮流を作り出すに至ったかについて、研究期間が終了した直後の現時点で評価するのは、時期尚早である。数年後、あるいは10 数年後に、最終的な評価は固まるものであろう。しかし、期間内に達成した個々の研究の学術的進展、これら研究成果の与えた国内外へのインパクト、それによって示した国内外のプレゼンスを鑑みるに、相当程度目的を達成したと自己評価する。さらに、申請時に掲げなかった以下の目的について、当初想定しなかった成果をあげたと考えている。

- (4) 当該領域の研究の発展が他の研究領域の発展に大きな波及効果をもたらすもの。

本研究領域では、GSC/ニッチ・システムを動物種横断的に解析し、①GSC/ニッチの基本システムを解明すること、②季節性繁殖や有性/無性生殖の転換など、GSC/ニッチの基本システムを制御する機構を解明すること、さらに、③GSC の機能を人為的に制御することによって、技術応用に資することを目的とした。

これらのテーマについて具体的な達成目標を設定し、研究を展開した。以下具体的に述べるように、研究は順調に進展した。未だ解明・達成されていない課題もあるが、当初の目的の多くが達成された。また、研究開始前には予想し得なかった進展も多くあった。本領域の研究期間（=5年間）でこの研究分野の世界的な情勢は大きく変化したが、我々の研究領域が発信した成果がこの世界的な進展に大きく貢献出来たことを誇りに感じている。次項で、このような自己評価に至った具体的な事例を述べる。

【領域設定目的の具体的な達成状況】

① GSC/ニッチの基本システムの解明

本領域では第一に、研究インフラの整ったショウジョウバエとマウスを中心に詳細な解析を行い、GSC/ニッチの基本システムの実体を解明することを目指した。具体的には、①GSC、ニッチ細胞、ニッチの場という3つのコンポーネントを組織学的に同定し、②それぞれの機能とコンポーネント間の相互作用を解明し、③そこで働く分子機構を明らかにすること、さらに、④個体発生における GSC/ニッチ・システムの形成過程を理解することを目的とした。

●マウスおよびショウジョウバエ GSC/ニッチ・システムの解明

本領域を提案したきっかけの一つは、吉田らがマウス GSC を機能的に同定、精巣内で血管の近傍に分布することを発見したことであった(*Dev Cell* 2007; *Science* 2007)。これにより、マウス GSC/ニッチ・システムの解明が具体的でチャレンジ可能な課題となっていた。

当初の仮説：当初は、「ショウジョウバエ型の GSC/ニッチ・システム」がマウスにも存在すると想定した。すなわち、「マウス GSC も、明確な構造を持つニッチ細胞及びニッチの場に繋がれていて、厳密な非対称分裂を繰り返し、ニッチに残る幹細胞とニッチを離れる分化細胞を生じる」という仮説である。この仮説のもと、未発見のニッチ細胞やニッチの場を発見し、非対称に分裂するであろう GSC の挙動を観察・検出することを目指した。

ショウジョウバエ型とは対照的なマウス GSC/ニッチ・システムの姿：しかし、独自に開発したライブイメージングやパルス標識実験を用いてマウス GSC の精巣内の挙動を解析したところ、作業仮説と異なる知見が次々と得られた。まず、①GSC から分化を開始した細胞が幹細胞へと「若返る」こと、このとき細胞間橋の断裂による合胞体の断片化や遺伝子発現の変化を伴うことを発見した (吉田 : *Science* 2010)。次いで、②GSC は頻繁に消失する (分化や死の結果) が、近傍の GSC が数を増やして頻繁に入れ替わること、その入れ替りは確率的に起こる事象であること (吉田 : *Cell Stem Cell* 2010)、③GSC は精巣組織で決まった場所に留まることなく活発に動き回ること (吉田 : 論文投稿中) などを見出した。更に、④GSC ニッチを構成する新規の体細胞サブセットとそこで機能する分泌因子を同定したが、これらは、特定の位置を規定するのではなく、血管周囲に広がりを持つ「領域」を規定するものであった (吉田 : 論文未発表)。以上の結果は、常識的な予想を覆し、マウス GSC/ニッチ・システムが「ショウジョウバエ型」とは異なる、むしろ対照をなすことを示すものであった。

ショウジョウバエ型とマウス型に共通する GSC の行動原理：しかし最近、ショウジョウバエ GSC の自己複製と分化が、非対称分裂によって厳密に制御されるわけではなく、確率的な要素を少なからず含むことが、米国のグループによって示唆された (Matunis ら 2012)。さらに本領域の仁木は、ショウジョウバエ GSC が、組織構築の拘束の外れた培養条件下ではマウスに似たランダムな挙動を示すことを見出した (未発表)。以上から、①ショウジョウバエとマウスの GSC は、共通してランダムに自己複製と分化を行う性質を有しているが、②組織形状やシグナル分子の局在によって異なる制御を受け、その結果異なる挙動を示す、という新しいパラダイムが浮かび上がって来ている。更に最近、③他の組織幹細胞も共通のランダム性を有することが明らかとなって来ている。

ニッチ細胞とニッチの場の実体：ショウジョウバエを中心に、GSC/ニッチ・システムの構成要素である「ニッチ細胞」と「ニッチの場」の詳細な解析を進めた。まず、①雌雄生殖腺において、細胞外基質ヘパラン硫酸プロテオグリカンが、ニッチ細胞より分泌されるシグナル分子の空間的局在を規定し、これによって GSC の挙動を制御することを発見し、「ニッチの場」の概念を、分子的実体とともに明らかにした (小林^榎 : *J Cell Biol* 2009)。②更に、ショウジョウバエ雌雄生殖腺の発生過程において、生殖細胞と生殖腺体細胞の相互作用により、バランスの取れた数の GSC とニッチ細胞が特定の部位に形成される分子機構を解明した (小林^榎 : *PNAS* 2010, 浅岡 : *Mech Dev* 2013 および論文未発表)。③ショウジョウバエとは異なる組織構築を持つマウス精巣においても、ニッチの実体の解明が進んでいる (吉田 : 論文未発表)。異なる動物種を貫く研究連携は、領域終了後も継続発展し、「ニッチ細胞」と「ニッチの場」の動物種間の類似点と相違点、それを貫く共通原理の解明が進行している。

以上のように、主として異なる方法論や実験手法で解析されて来たショウジョウバエとマウスの GSC 研究が緊密に連携することによって新しい展開が得られた。これらの動物種の GSC/ニッチ・システムの相違点、と両者に共通する性質を見出した。更に、ここで見出された性質が、他の幹細胞に共通する幹細胞の行動原理となっていることが明らかとなるに至り、幹細胞研究領域一般の発展に大きな波及効果を与えることが出来た。その結果、2010 年ころから現在も続く幹細胞生物学のパラダイムシフトを産んだ原動力の一つとなったと自負している。

● 魚類 GSC/ニッチ・システムの解明：

ニジマスにおいて、移植による機能的同定と形態学的特徴をつなげ、雌雄の GSC を同定した (吉崎：*Development* 2010 および未発表)。さらに、メダカ研究から、魚類雌雄生殖腺における GSC とニッチの構造的基盤が明らかとなった。魚類は、体全体の作りはほ乳類や鳥類と非常に近いが、生殖腺の構造はショウジョウバエと共通する特徴を備えており、GSC/ニッチ・システムの進化を考える上で重要な位置を占める動物分類群である。中村は、メダカ雌雄生殖腺において GSC とニッチ細胞およびニッチ構造を同定し *germinal cradle* と名付けた。ほ乳類と異なり魚類は、メスも GSC/ニッチ・システムを持つが、GSC とニッチを生殖腺内で同定した初めての研究である。体全体の作りはマウスに類似しているが、GSC/ニッチの基本システムはむしろショウジョウバエを彷彿とさせるものであり、注目を集めた(中村：*Science* 2010)。

動物種を越えた連携による研究推進を旨とする本研究領域において、魚類の GSC/ニッチ・システムの解明に向けての重要な成果が得られたこと、更に、動物種を俯瞰した GSC/ニッチ・システムについての重要な洞察を得ることが出来たことは、本研究領域の発展・新展開として、大変意義深い。

② GSC/ニッチ・システムに特異的な制御機構

この項目では、他の体細胞性幹細胞には見られない、GSC/ニッチの基本システムに特異的な制御機構を解明することを目的とした。具体的には、①季節性(システムの活動と休止の制御)、②性の可塑性(システムの性的二型)、③有性/無性生殖の転換(システムの消失と誘導の制御)、を取り上げた。これらはいずれも動物の生殖戦略に直結する特徴的な制御機構である。さらに、公募研究を中心に④栄養状態などの環境要因による GSC/ニッチ・システムの解析を行った。詳細は後の業績欄に記載するが、ここでは、特に大きな成果を挙げた GSC/ニッチ・システムの性的二型について記す。

● GSC/ニッチ・システムの性的二型のメカニズムの解明

GSC/ニッチ・システムは、オス(精子を作る)とメス(卵を作る)の二型を持つことが大きな特徴である。GSC とともに、ニッチ細胞を含む生殖腺(巣)の体細胞も二型(精巣と卵巣)を持つ。「発生期に GSC の性がどのようにして決まり、一生を通してどのようにして維持されるのか？」は長年の課題であり、多くの研究が行われて来た。広く動物種を越えて、発生期に体細胞の性が先に決まり、それに従って生殖細胞の性が決まると考えられて来た。また、一旦雌雄の決まった GSC の性がどのように維持されるのかははっきりと分かっていなかった。

本研究領域では、これらに対して重要な知見が得られた。まず、①ショウジョウバエ GSC の前駆細胞である始原生殖細胞が、生殖腺体細胞と共に生殖腺を作る以前から、細胞自律的にオスメスの性を決めることを発見した。同時に、GSC の性的二型を決める内在的メカニズムの存在を発見した(小林^博：*Science* 2011)。この、定説を覆す発見を端緒に、他の生物種でも同様の機構があることが分かりつつあり、本研究のインパクトは大きい。それとともに、体細胞による誘導の優位性も改めて浮き彫りとなった。②ショウジョウバエにおいては、生殖細胞自律的に性の方向が決まったのちにも、生殖腺の体細胞の性に従って、最終的な GSC の性を変更され得ることが分かった(小林^博：*Science* 2011)。③さらに、ニジマスにおいて、機能的なメス GSC として卵を作っている細胞が、幼若なオス個体に移植すると体細胞により、精子を作るオス型 GSC に転換できることを発見した(吉崎：*Development* 2010)。吉崎自身による先行研究と合わせて、一旦性の決まった成体型 GSC であっても体細胞による誘導が優位に性を変えうるということが分かり、魚類の性の可塑性を支える GSC の柔軟な性質が明らかとなった。

このように、本研究領域の成果は、動物種を越えて GSC/ニッチ・システム、ひいては配偶子形成の性的二型について、飛躍的な発展をもたらした。今後、本研究領域を母体とした連携研究によって、更に詳細な生殖細胞自律的および非自律的な分子メカニズムの動物種を越えた共通性と特殊性が浮かび上がることが大いに期待される。

③ 応用へ向けた研究の展開

以上記して来た研究は、GSC/ニッチ・システムを人為的に制御する生殖医学・生殖工学的技術の基盤となる。独立した研究項目として設置してはいないが、①不妊医療の革新的展開(小川)、②家畜・家禽・養殖魚生産の飛躍的効率化(吉崎、吉村)、更に、③絶滅危惧種や産業上有用種の遺伝子資源保護(吉崎)など、GSC/ニッチ・システムの制御を通じた応用への展開を意識した研究を遂行した。

● マウス精巣の in vitro 培養による機能的精子形成

小川は、GSC のみを含む幼弱なマウス精巣組織を器官培養し、減数分裂を経て、精子への分化を完了させる培養法を確立し、顕微授精法 (ICSI) により健常な産仔を得ることに成功した。更に、凍結した幼若精巣組織から機能的精子へと分化させることに成功した (小川: *Nature* 2011)。ほ乳類精子形成の分野で長年成功していなかった夢を克服した本研究は、大きなインパクトを与えた。

上記の培養系を応用し、長期間 in vitro で培養した樹立精子幹細胞株から機能的な精子を in vitro で作り出すことに成功した (小川: *Nature Communications* 2011)。更に小川は、無精子症マウスの精巣を、培養液組成を工夫した器官培養によって「in vitro 治療」して、機能的な精子を作ることに成功した (小川: *PNAS* 2012)。このように、このブレークスルーは、不妊治療に全く新しいストラテジーを導入し、医学分野など他の研究領域の発展に大きな波及効果をもたらしており、今後の更なる発展が期待される。

研究開始当初の想定を越えて本研究が成功するのに、本研究領域において行われたマウス GSC/ニッチ・システムの基礎的研究、ショウジョウバエや魚類の GSC およびニッチ細胞の培養研究との連携や密接な情報交換が非常に重要な貢献を果たした。まさに、異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により研究領域が発展し、多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究によって研究領域の新たな展開を見た、顕著な例である。

● 魚類の GSC 移植による借り腹配偶子生産技術の発展

吉崎は、独自に開発した GSC の移植技術を発展させ、借り腹 (借り生殖腺) による配偶子生産技術を特段に進展させた。ニジマスにおいてオスメスいずれの GSC から精子、卵いずれも生産できることを示した (吉崎: *Development* 2010)。これは、前述のように、GSC の性的二型の可塑性についての重要な成果であると同時に、応用に供する意義が大きい。水産漁業分野に応用する例としては、①天然資源に依存しない完全養殖を実現して水産資源の枯渇を防ぐ、②効率よく世代を回して交配して魚種の育種を実現する、③オスメスによって産業上の価値が異なる魚種の性比を制御する (例えば、XX の卵原細胞をオス宿主に移植することで、宿主個体に X 精子のみを生産させることが可能となり、次世代で全メス集団を得ることができる。) など、革命的な進展が見込まれる。

実際に吉崎は、これら応用に向けての研究を進めており、この成果を他の産業上有用な魚種へ応用することにも成功している。一例として、クロマグロの精原細胞を各種サバ科宿主の腹腔内に移植し、生殖腺内に到達させることに成功した (吉崎: 未発表)。今後、宿主生殖腺内で機能的な GSC として機能し、精子と卵を作ることが期待される。クロマグロは絶滅が危惧される食用有用魚種で社会的に問題となっているが、本研究の成果がこれらの解決につながることを期待されている。

更に特筆すべき展開として、冷凍保存したニジマス精巣から GSC を含む細胞を調製して仮親個体に移植、雌雄の配偶子を生産して、完全な次世代個体を得ることに成功した (吉崎: *PNAS* 2013)。従来、魚類精子の保存は可能であったが、卵の保存ができなかった。本研究の一連の技術が確立したことにより、GSC を含む細胞や組織を長期間保存したのち、近縁種を宿主として配偶子を生産、個体として復元するという生存個体に依存しない全く新しい遺伝資源保存の方法論が確立した。

この手法は、有用動物 (品種) の保存や絶滅危惧種の保全という重要な課題に対するブレークスルーとなると強く期待される。吉崎は、絶滅に瀕している米国アイダホ州のベニザケ地域集団 (通称 red fish) の生殖細胞凍結による保全事業に取り組んでいる。

以上のように、本研究領域は「配偶子幹細胞の生物学とその応用」をキーワードに新たな研究領域を開拓し、顕著な発展を成し遂げることが出来たと自己評価している。

4. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

本研究領域の推進にあたって大きな問題は生じることなく、総体として研究は順調に推進した。研究の常として、一つ一つの研究課題の推進にあたってはたびたび問題点が生じたが、以下のように対処することで、順調に推進することができた。

研究が問題に直面した時には、その都度、問題点を明らかにして、それを解決する方法や、目的に到達するためにより良い戦略を選択することが必要となる。さらに、当初掲げた達成目的に必要以上にとらわれすぎずに研究の方向性に変更を加えることが必要な場合も少なくない。このような場面では、研究の大きな方向性を見失うことなく的確な判断を下す必要があるが、多くの場合とても難しい。しかし、このような研究の分岐点でいかに迅速に的確な判断を下すかが、最終的な研究のスケールの大きさや目的達成度を決めると言っても過言ではない。

第一義的には、個々の研究者が情熱を持って問題点と対峙することが最も大切で不可欠である。この大前提に加えて、本研究領域の特徴、すなわち、多様なバックグラウンドを持つ研究者やアドバイザーが、領域会議や日々の頻繁な議論を通してお互いの研究の目的、現状、問題点を深く理解していることが問題点の解決に大いに役立ったと考えている。具体的には、問題が生じた場合は、領域会議で表明したり、個人的議論の中で相談を行っていた。時には研究者本人にはなかなか気がつかない問題点を、周囲が指摘した。その上で、本人が実験手法や実験材料についての有用な情報を得るべく努めたばかりでなく、周囲も克服、解決に向けてのサジェスチョンを積極的に行った。これには、サンプルや実験手法の提供、共有、紹介といった研究に直接関わるものから、中長期の研究の方向性についての議論や、現在行っている研究の価値や意義、将来の発展の可能性にいたる幅広いものであった。周囲から批判的な意見を述べることも少なくなかった。これら研究者間の親密な連携を目に見える形で示すことは簡単ではないが、問題解決のためには何より有意義であったと考えている。こういった相互作用を可能とした研究者同士の信頼を実現することは、本研究領域設定当初から目的に掲げたことであり、相当程度達成できたことは誇りに思っている。

軽微な組織変更として、H23, 24 年度の総括班研究において、当初連携研究者であった仁木を研究分担者とした。これは、共同研究の進展に伴い、仁木の開発したショウジョウバエ雌雄の GSC とニッチ細胞の培養細胞株を領域内共同研究に供するために供給するという、総括班の共同研究プラットフォーム機能の一部を分担したためである。

外的要因によるものとしては、東日本大震災後の国内外の状況を鑑みて、当初 H23 年 7 月に予定していた国際シンポジウムの開催を中止したことがある。対策として、H24 年 7 月に時期を延期して開催した。当初より H23 年と H24 年に 2 度の国際シンポジウムを開催する予定であったため、2 つのシンポジウムを連続した日程で開催した。それにより、結果的には、本研究領域の最終年度に、国際的に第一線の研究者が多数一堂に会する、質量ともに充実したシンポジウムを開催することができた。本研究領域の成果の国際的観点からの総括と共に、本領域の育んだ研究分野の今後の方向性に対して活発な議論が展開し、本研究分野における我が国の研究者コミュニティが国際的に高く評価された。

5. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

本研究領域に参加した「若手」研究者でステップアップしたものは、教授3名、准教授4名（うち特任3名）、講師3名、助教4名（うち特任1名）を数える。大学院生からポストドクとなった者11名、ポストドクとして海外に異動した者は6名である。研究領域の規模が大きくないこと、実質的な研究期間が4年4ヶ月と短かったことを考えると、特に顕著な結果と考えている。

若手研究者の育成は、本研究領域の目的の一つであった。本研究領域は、領域代表者を含んでキャリアの短い研究者が比較的多く、5年の間に、研究代表者、研究代表者の研究室の若手スタッフ、ポストドク、学生など、それぞれの段階で研究者として力をつけてステップアップを果たすことを、領域設定時の目的に掲げた。

若手育成は、若手研究者が成果を挙げることと、研究者として自立するための実力を身につける（鍛えられる）ことに尽きる。個々が高い意識を持って努力することなしには決して達成されるものではないが、領域として若手研究者をエンカレッジして、のびのびと研究できる環境を整えるようにつとめた。具体的には、領域会議は、研究代表者が報告するフォーマルなものに加え、大学院生やポストドクなど研究を実際に行っているメンバーが発表する形式のものを開催し、議論を深めた。また、海外の学会への参加をサポートして積極的な参加を促した。また、領域の枠に関わらず多くの若手研究者の参加する「Germ Cellの会」をサポートすることを通して、広く研究者コミュニティにおける次世代の研究者の充実を計った。

本新学術領域研究は人的な交流が活発であった。本領域内で、大学院修了後にポストドクとして異動した例が3件、ポストドク後に助教として異動した例が1件ある。強調したいのは、本研究領域は背景や基盤を異にする研究者集団であり、内輪のコミュニティで人材を回したものは全く異質であることである。それぞれの経験を活かして新しい分野に挑戦し、成果を挙げている（非公開部分参照）。このように、これまでの技術やバックグラウンドを活かして新たな研究分野で活躍するユニークなスタンスを持った若手を育成するだけでなく、各研究分野の活性化や連携につながり、更に研究成果として結実していることは特筆すべきと自負している。

6. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

総括班および各計画研究の研究代表者および分担者は、適正な研究費の支出を行なってきた。

本領域は「支援班」を設置しなかったが、共用に供する設備機器を計画研究が分担して購入し、領域内で共用した。主に初年度に集中して購入したこれらの設備備品は、培養細胞用蛍光タイムラプス装置、生細胞蛍光イメージング顕微鏡、高解像度共焦点顕微鏡、セルソーター等であり、研究領域内の研究連携のために有効に使用された。その後、研究の進展に伴って必要となった共用機器（液体クロマトグラフィー）を総括班より購入し、ショウジョウバエの培養細胞の共用のための費用、研究連携に使用するセルソーターの消耗品（レーザー等）を総括班より支出するなど、小規模ながら「支援班」的な役割を担った。

一方、総括班の主な活動は、領域会議やシンポジウムなどの会議開催、セミナーや学会シンポジウム開催などの成果発信や情報の蒐集、若手研究者サポート、ホームページなどを通じた研究活動や成果の社会への発信など、領域運営を支える業務であった。また、学生も含めた若手研究者の議論を活発に行なえる場として、領域の枠にとらわれない「Germ Cell の会」をサポートして、広く関係研究領域への発信、交流につとめた。そのための経費として、旅費、宿泊費、謝金等を支出した。

7. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

●山本正幸（かずさDNA研究所）

新学術領域研究「配偶子幹細胞制御機構」は、当初の研究目的として、配偶子幹細胞の複製・分化がそれを取り巻くニッチによりどのように制御されているかを動物種横断的に解析しようとした。その結果、マウスでは従来の固定的なニッチ観を覆す、分化を始めた細胞が分裂後に再度幹細胞に復帰する過程をも含めた、動的な一群の細胞集団が確率的に幹細胞として機能しているという新しい概念を提出した。またニッチ理論の先駆けとなったショウジョウバエでも、配偶子幹細胞が確率的に振舞う性質を持つことを、培養した幹細胞を用いて見出している。一方魚類においては、ニッチ構造の解析が進展するとともに、種を超えた生殖細胞の移植を成功させ、水産資源の確保に貢献する成果を挙げている。また無精子症マウスの精巣から器官培養によって機能的な精子を作ることも成功しており、不妊治療に結びつく基盤技術を生み出した。このように、本研究は学術的に高度の成果を挙げるとともに、応用面でも目覚ましい結果を残した。研究者間の連携・協力もよくなされており、新しい学術領域を切り拓く十分な成果を挙げたと評価する。

●長濱嘉孝（愛媛大学・社会連携推進機構）

本学術領域研究は、1) マウスやショウジョウバエなどのモデル動物を対象として、GSC/ニッチの基本的システムを解明すること、2) 多様な生殖戦略を有する種々の動物種を用いてGSC/ニッチ・システムに特異的な制御機構を明らかにすること、さらには、1) と2) の研究成果を基盤として、応用へ向けた研究を展開すること、などを目的として計画された。領域代表者の優れたリーダーシップのもとに、上記1) と2) の目的は十分に達成されたと判断され、本領域が発信した創造的研究成果が世界における当該分野の発展に著しく貢献した。また、応用に関する研究でも、GSCのみからなるマウス精巣組織を器官培養により精子まで分化させることに世界に先駆け成功したことは特筆される成果である。さらに、魚類のGSC移植による借り腹配偶子生産技術の確立は有用動物の保存や絶滅危惧種の保全の点からもブレイクスルーといえる成果であり、国際的にも大いに注目されている。今後もこの研究班で協力し合った計画班と公募班の研究者がお互いに協力し合うことにより、実質的な共同研究が多く行なわれ、当該研究分野の更なる発展に大きく寄与されることを期待する。

●諸橋憲一郎（九州大学 大学院 医学研究院）

本領域は配偶子形成を制御する場の条件を検討することで、新たな視点から配偶子形成機構の解析を行った。その結果、特に生殖幹細胞に関する理解が深まり、数々のすばらしい業績を残した。また、本領域では複数のモデル動物を扱っていたため、ややもすると動物間の比較に終わってしまう恐れもあったが、本領域ではそれぞれのモデル動物の強みを活かしながら、効率的な連携体制のもと積極的な共同研究が展開されていた。得られた成果は論文や学会発表を通じ公開されている。特に、各種学会や講演会における招待講演を積極的に行ってきたことは、本領域で挙げられた成果の重要性を示すとともに、それぞれの研究者の努力を見ることができる。

本領域の若手教育に関する取り組みには努力と工夫がみられ、領域会議や若手中心の会議運営など、若手研究者に活躍の場を与えていた。その結果として、多くの若手が昇進、ならびに新たに職を得ていることは高く評価すべきである。一方で、このような取り組みを受け、若手が更に積極的に関わる姿勢を期待したい。

●須田年生（慶應義塾大学 医学部）

新学術領域研究の目的が、新領域の創成にあるとすれば、本研究班は吉田領域研究代表のリーダーシップのもとに、大変優れた成果を挙げたと評価される。ショウジョウバエ、マウスの生殖幹細胞およびそのニッチに関する研究は、世界トップレベルにある。ことに、吉田らによって提唱された幹細胞をコンパートメントとして捉える考え方は、他の組織幹細胞研究にも大きなインパクトを与えた。本研究班によって、多くの若手研究者が育成され、また多数の中堅研究者が自分の研究室を主宰するようになったことは、本領域の今後の発展に大きく貢献すると思われる。あえて、本研究にさらに注目を付け加えるとすると、以下の項目があげられる。1) ハエ、サカナ、トリ、マウス、ヒトの生殖幹細胞の分化に関する相互比較、その異同から引き出されるモデルの提出、2) 生殖幹細胞とほかの幹細胞:造血幹細胞あるいは多能性幹細胞との比較、そこから抽出される生殖系列の特殊性とは何か? これらの課題は、次世代の研究に受け継がれていくと考えられる。

●松居靖久（東北大学 加齢医学研究所）

この研究領域は、代表者の強いリーダーシップのもとに、比較的若い多くの研究者をまきこんで、配偶子幹細胞の維持と分化の分子機構について、培養下でのマウス精原細胞からの精子形成、精原幹細胞の維持機構の新たな局面の解明、ショウジョウバエ生殖幹細胞のニッチ形成の分子機構など、いくつかの先駆的な研究成果を挙げることに成功している。特に培養下での精子形成は、生殖生物学だけでなく一般社会へも大きな衝撃を与える研究成果だと言える。また多くの参加メンバーがポジションのステップアップをしていることも、この研究グループが個々のメンバーのモチベーションを高める環境を作ったことを示している。一方、計画研究でも十分な研究成果を得るに至っていないものもあるように思える。またこの研究領域内の実質的な共同研究が比較的少ないように見え、研究グループ間の密接な連携がなされるような環境作りがあったら、より良かったと思われる。

●佐々木裕之（九州大学生体防御医学研究所）

本領域は配偶子幹細胞（GSC）/ニッチ・システムを動物種横断的に解析し、基本となる共通のプログラムと生殖戦略に基づく多様な制御機構を明らかにすることを目的として発足した。その成果として、マウスにおいてGSCから分化を開始した細胞が幹細胞へと若返ることの発見、メダカの雌雄生殖腺におけるGSCとニッチ細胞の同定、GSCが豊富な幼弱マウス精巣を器官培養して機能的な精子を得ることに成功などの大きな成果があり、*Science*、*Nature* などへ論文が発表された。研究期間を通して領域代表者自ら研究をリードし、領域のマネジメントにおいてもリーダーシップを発揮していたことが印象に残った。また、本領域が様々な動物の生殖研究を下支えする上で大きな役割を果たし、基礎生物学研究の発展・活性化に果たした役割は大きい。一方で、当初から予想されたことではあったが、領域内のリソースと技術の共有や共同研究は限定的で、もっぱら問題意識の共有やアイデア・情報の交換に停まった観もある。その情報の共有・交換こそが重要であることも真ではあるが、今後は本領域で育成された若手研究者が動物種横断的なアイデア交換の中からまったく新しい概念や成果を生み出してくれることを期待する。

●長澤丘司（京都大学 再生医科学研究所）

本領域では、活発な研究者間の連携が進められ、班会議での若手研究者を含む忌憚のない研究者間の意見交換や交流のもと良好な研究推進の場となり、成果が出た。領域のキーワードのひとつである生殖幹細胞ニッチに関しては、これまでのハエのニッチ細胞の同定やその幹細胞制御機構、哺乳類の幹細胞ニッチであるセルトリ細胞の研究での日本の研究者の貢献は必ずしも十分ではなかったと考えられるが、本領域によって、哺乳類の生殖幹細胞のふるまいとその新たなニッチの研究、生殖細胞の人工ニッチによる培養系の樹立、ニッチに依存しない生殖細胞に内在する性決定の分子機構の研究で、世界をリードする概念に発展する可能性が提示された。問題点としては、これらの研究グループ以外、大きな問題に挑戦する特に若手の研究者が目立たなかった印象がある。総合的には、十分な研究の推進がなされ、今後の研究の発展が期待される。

●鍋島陽一（先端医療振興財団・先端医療センター）

- 1)構成メンバーの相互の協力関係が実に良く機能した。それが、相互に良く作用し、優れた成果に結びついた。まさに新学術領域を立てる大きな意義がここにある。
- 2)生殖システムは種による特徴があるシステムであり、種の壁を取り払って研究班を組織したことが、この班の良い所であり、いろんなケースに学びながら、統一的な概念を提案しようと努力しており、これが基礎科学の王道にかなっている。
- 3)次の方向を模索するに当たって、焦点を絞つつ、医学的な側面も意識しなければならない様思う。最近、精子の老化や子供の異常と精子の関わりが注目されており、新たな視点を与える可能性があるからである。

8. 主な研究成果（発明及び特許を含む）〔研究項目毎または計画研究毎に整理する〕（3 ページ程度）

新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（発明及び特許を含む）について、図表などを用いて研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

【研究項目 A01 GSC/ニッチの基本システムの解明】

● 計画研究 1 小林 悟（分担：浅岡美穂）

「ショウジョウバエ卵巣/精巣における GSC/ニッチ・システムの解明」

- ① **「GSC ニッチの場」の実体の解明**：ショウジョウバエ雌雄生殖腺において、細胞外基質へパラリン硫酸プロテオグリカンが、ニッチ細胞より分泌されるシグナル分子の空間的局在を規定し、これによって GSC の挙動を制御することを発見した。これにより「ニッチの場」の概念を、分子の実体とともに明らかにした (*J Cell Biol* 2009)。
- ② **発生過程における「ニッチ細胞」の形成メカニズムの解明**：ショウジョウバエ雌雄の生殖細胞と生殖腺体細胞の相互作用により、バランスの取れた数のニッチ細胞が誘導され、その結果決まった数のニッチ細胞が特定の部位に形成される分子機構を解明した (*PNAS* 2010 および論文未発表)。
- ③ **発生過程において GSC を形成するメカニズムの解明**：ショウジョウバエ卵巣の発生過程において、将来ニッチ細胞となる細胞が、近接する生殖細胞を将来の GSC として確保するメカニズムを、分子・細胞レベルで解明した (*Mech Dev* 2013 および論文未発表)。
- ④ **生殖細胞自律的な性決定機構の発見**：ショウジョウバエ GSC の前駆細胞である始原生殖細胞 (PGC) が、生殖腺において体細胞との相互作用を持つ以前から、自律的に性を決めることを発見した。GSC の性的二型を決める内在的メカニズムの存在を初めて証明するインパクトを与えた (*Science* 2011)

● 計画研究 2 仁木雄三

「培養系を用いたショウジョウバエ GSC/ニッチ・システムの解明と分化系の開発」

- ① **in vitro でのショウジョウバエ GSC/ニッチ・システムの再構成**：ショウジョウバエ雌雄 GSC/ニッチ・システムを構成するすべての細胞種を網羅する培養系を完成した。具体的には、雌雄の GSC およびニッチ細胞、配偶子の分化過程をサポートする支持体細胞の培養系を樹立し、in vitro で GSC/ニッチ・システムの再構成に成功した。更に、GSC の前駆細胞である PGC の培養にも成功した。すべて極めてユニークな系であり、今後共培養系の開発、遺伝子発現プロファイリングにより、GSC/ニッチの基本システムの实体と雌雄性の解明に資する。 (*Zool Science* 2010、および論文未発表)
- ② **in vitro における培養ショウジョウバエ GSC 細胞の増殖・分化の誘導**：培養したショウジョウバエの雌雄 GSC の増殖と分化を支持する in vitro 系を樹立した。さらに、これらの過程を制御する細胞外シグナル分子を同定した (*Zool Science* 2010)。

● 計画研究 3 吉田松生

「マウス精巣における GSC/ニッチ・システムの解明」

- ① **GSC から分化を開始した細胞が GSC へと「若返る」ことの発見**：定説では不可逆的に分化過程に入っていると信じられていた段階の細胞が、細胞同士をつなぐ細胞質間橋の断裂による合胞体の断片化や遺伝子発現の変化を伴って GSC に若返ること、組織再生の際にはこの過程が著しく亢進すること、を発見した。複数の分化段階 (コンパートメント) の細胞が、状況に応じて自己複製と分化をバランス良く行い、その結果 GSC 集団を維持するという、新たな概念を提唱した。 (*Science* 2010)
- ② **GSC の寿命は短く、頻繁に入れ替わることの発見**：一般に幹細胞は非対称分裂を繰り返すことで長期間にわたり保存されると考えられていたが、実際には、GSC は頻繁に消失する一方で近傍の GSC が数を増やし、その結果、GSC はお互いに頻繁に入れ替わっていた。さらにその入れ替りは確率的に起こる事象であった。 (*Cell Stem Cell* 2010)
- ③ **マウス GSC は精巣組織で活発に動き回ることの発見**：一般に幹細胞は特定のニッチ領域に固定されていると信じられているが、マウス GSC は精巣内で活発に動き回ることを発見した。GSC/ニッチ・システムのあり方に新しいパラダイムをもたらすものであった。さらに単一細胞レベルでの GSC の挙動を詳細に解析し、上記①、②を統合し、マウス GSC の維持と分化の新たなモデルを提唱している。(論文投稿中)
- ④ **マウス GSC ニッチを構成する細胞の解明**：マウス精巣の血管の近傍で GSC の存在する場を規定する体細胞サブセットとそこで機能する分泌因子を同定した。これらは、特定の位置を規定するのではなく、血管周囲に広がりを持った領域を規定するものであった (論文未発表)。

以上の結果は、領域発足時に立てた常識的な予想を覆し、マウス GSC/ニッチ・システムが「ショウジョウバエ型」とは対照をなすことを示すものであった。しかし、ショウジョウバエ GSC も本研究で明らか

となった、可逆性やランダム性を有していることが分かりつつある。現在、他の組織幹細胞にも共通するユニバーサルルールが明らかとなりつつあり、組織幹細胞研究は転換期を迎えている。

- ⑤ **マウス GSC の分化制御シグナルの時間的・空間的制御**: 生殖細胞と体細胞 (セルトリ細胞) が協調して、精巣組織内のレチノイン酸濃度を周期的に変動させ、これが、GSC が分化するタイミングを決めていることを発見した。長年の謎であった精細管周期の形成メカニズムのモデルを提唱した (*Mech. Dev.* 2012)。

● 計画研究 4 小川毅彦 (分担: 大保和之)

「培養系を用いたマウス GSC/ニッチ・システムの解明と分化誘導系の開発」

- ① **GSC から成熟精子までの分化を支える器官培養系の開発**: GSC のみを含む未熟マウス精巣の器官培養により、減数分裂を経て、機能的な精子への分化を完了させること、ICSI 法により産仔を得ることに成功した。ほ乳類精子形成研究において長年成功していなかった大きな夢を実現した本研究は、医学的応用を含めて大きなインパクトを与えた (*Nature* 2011)。
- ② **培養精子幹細胞から invitro で精子へと分化させる培養系の開発**: 上記の培養系を応用し、体外に摘出した精巣へ樹立培養精子幹細胞株 (GS 細胞) を移植したのちに器官培養し、GS 細胞に由来する機能的な精子を in vitro で作出することに成功した。マウス培養細胞から完全な配偶子を作った最初の例となった (*Nature Commun* 2011)。
- ③ **精子形成障害の invitro 治療**: 上記培養系の条件を変更することによって無精子症マウスの精巣を「in vitro 治療」して、機能的な精子を作ることができることを示した。不妊治療の全く新しいストラテジーを提示した (*PNAS* 2012)。
- ④ **解離精巣細胞からの精巣構造と精子形成の in vitro 再構成**: 上記培養系を発展させ、再凝縮させた単一精巣細胞から精巣組織構造を再構成し、部分的ながら GSC を維持して精子形成を支えることに成功した (*Biol Repro* 2013)。
- ⑤ **GSC からの不可逆的な分化を司るエピジェネティック制御機構**: GSC が不可逆的に精子への分化過程に入る際に、ゲノムのエピジェネティック状態の大規模な変化を伴うことを発見し、分化の可逆性の epigenetic checkpoint の概念を提示した (論文投稿中)。計画研究 3 とともに、マウス GSC システムの階層性、可逆性、不可逆性の全体像を明らかにすることができた。

● A01 公募研究の主な研究成果

公募研究は、計画研究ではカバーできない動物種やユニークな実験系を用いた GSC/ニッチの基本システム研究を遂行した。以下に述べるように、計画研究との間で、あるいは公募研究同士で、密接な連携が数多く生まれ、領域提案時には予想し得なかった、幅広く重要な成果を挙げることができた。

- ① **マウス GSC/ニッチ・システムを制御する構成要素の解明**: マウス精巣組織中ではレチノイン酸が周期的に合成され、セルトリ細胞のタイトジャンクションの構成タンパク質 Occludin の遺伝子発現を介して、GSC ニッチ環境を構成する血液・精巣関門の機能を制御することを明らかにした (相賀: *Development* 2012)。また、マウス GSC の維持に必須の分泌因子 GDNF タンパク質の可視化にはじめて成功し、精細管周期と一致した周期性を持ってセルトリ細胞が発現して GSC に作用することを明らかにした。(金井、恒川: *PLoS One* 2011) さらに、GDNF シグナルは、マウス GSC の自己複製と分化を制御する進化的に保存されている RNA 結合タンパク質 Nanos2 の働きとバランスを取ることによって、GSC の自己複製と分化を制御していることを明らかにした (相賀: *Stem Cells* 2012)。

これらの知見は計画研究 3 と密接に関連する。これらの研究を通して、GDNF 受容体 (GFR α 1) を発現する GSC の自己複製と分化が、精巣内環境による時間的・空間的制御を受けることによって、秩序立った精子形成が安定して進行することを保証しているという全体像が明らかとなって来た。

- ② **マウス GSC/ニッチ・システムの形成過程の解明**: 胎児期マウスの性的未分化生殖腺は、Sry シグナルの下流で、GSC である精子形成幹細胞を支えるニッチを有する精巣へと分化する。Sry-Sox9 カスケードの下流で、FGF9 の機能により未分化生殖腺が精巣へと分化するメカニズムとともに、GDNF を発現するセルトリ細胞によって GSC ニッチ環境が作られるメカニズムを解明した (金井: *Development* 2010; *Dev Dyn* 2012; *J Cell Sci* 2013)。この GDNF シグナルが性的に未分化な始原生殖細胞から雄性 GSC への分化に関わる可能性が永松の in vitro 実験によって示された (未発表)。一方、セルトリ細胞と並んで精巣環境を構成する体細胞のライディッヒ細胞、特に胎児型ライディッヒ細胞を特異的に遺伝的に操作する実験系を確立した。十分解析の進んでいないこの細胞種の内分泌学的特性を解明するとともに、GSC を制御するメカニズムを解析した (嶋: *Endocrinology* 2012; *Mol Endocrinology* 2013)。さらに、Y 染色体上の未知の因子が、機能的な GSC ニッチを形成して精子形成を持続させるために必須であることを見出した (磯谷: 未発表)。

- ③ **魚類 GSC/ニッチ・システムの解明**: 魚類は、体全体の作りはほ乳類や鳥類と非常に近いが、生殖腺の構造はショウジョウバエと共通する特徴を備えており、GSC/ニッチ・システムの進化を考える上で重要な位置を占める。中村は、メダカ雌雄生殖腺において GSC とニッチ細胞およびニッチ構造を同定し germinal cradle と名付けた。ほ乳類と異なり魚類は、メスも GSC/ニッチ・システムを持つが、GSC とニッチを生殖腺内で同定した初めての研究である。非常に興味深いことに、体全体の作りはマウスに類似している

が、魚類 GSC/ニッチの基本システムはむしろショウジョウバエを彷彿とさせるものであった。(中村: *Science* 2010; *PLoS One* 2012; *Development* 2012)。ゼブラフィッシュにおいては、GSC の維持および減数分裂を制御する可能性のある新規ヌアージ局在因子を同定した(新屋: 未発表)。

- ④ **ニッチへのホーミング機構の解明:** GSC/ニッチ・システムの特徴のひとつが、GSC はニッチへと移動して定着する、いわゆる「ホーミング」機能である。これがマウス GSC を精細管内に移植した後に定着して精子形成を継続する生物学的基盤とされている。ホーミングのメカニズムは多くが不明であったが、GSC の低分子量 G タンパク質 Rac1 とセルトリ細胞のタイトジャンクション(血液精巣閥門)を構成する Claudin の作用が必要であることが分かった。更に、*in vitro* でホーミングを解析する実験系を開発し、ケモカイン Cxcl12 の関与を明らかにした(篠原: *Cell Stem Cell* 2011; *Cell Stem Cell* 2012)。移植後のコロニー形成過程を解析し、定常状態と比較して GDNF 発現の亢進した環境下で、GSC の自己複製と分化のバランスが変化することが分かった(金井、恒川: *Dev Dyn* 2012)。

鳥類胚では、血液中を流れる始原生殖細胞が、発生期生殖腺にホーミングする。齋藤は、鳥類胚のライブイメージングと PGC への遺伝子導入技術を確認し、PGC のホーミング過程を解析した。その結果は、ホーミングの過程が物理的特性と細胞間相互作用を含む複合過程であることを見出した(論文未発表)。

- ⑤ ***in vitro* GSC 培養系の新たな展開:** 安部は、単一細胞に解離した幼若マウス精巣細胞を再凝集させ、複数種類の体細胞が立体的に秩序だてて配置した精細管様構造を形成し、GSC を少なくとも一定期間維持する培養系を開発した(未発表)。計画研究 2 や 4 などの研究とともに、本領域の研究によって、*in vitro* で GSC/ニッチ・システムや配偶子形成を再構成する実験系の可能性が飛躍的に発展した。機能分子の同定や活性測定といった、詳細な基礎生物学的解析と共に、応用に資する技術として期待される。

- ⑥ **GSC/ニッチ・システムの生殖腺外からの制御:** ショウジョウバエにおいて、生殖腺と他の器官(脂肪体など)の間のインスリンなどのシグナル分子を介した相互作用によって、GSC/ニッチ・システムおよび配偶子品質管理の過程が制御されている可能性を示した(丹羽: *Dev Biol* 2011, 佐野: 未発表)。さらに、ステロイドホルモン(エクジソンなどエクジステロイド)が配偶子形成を制御していることを、多段階のステロイドホルモン合成経路を担う酵素群を同定してその機能を詳細に解析することによって解明した(丹羽: 論文未発表)。

A02 の各研究に見られるように、GSC/ニッチ・システムは、生殖腺の外からの制御を受けており、これが個体の生存戦略や、配偶子産生による生殖戦略にとって重要である。この間をつなぐ研究の今後の発展が強く期待される。

【研究項目 A02 GSC/ニッチ・システムに特異的な制御機構】

● 計画研究 5 吉崎悟朗

「サケ科魚類生殖腺 GSC/ニッチ・システムを構成する細胞の同定と季節性繁殖」

- ① **ニジマス GSC の性的可塑性の発見:** 独自に開発した生殖細胞移植系を用いて、ニジマス卵原細胞が雌雄の配偶子に分化する能力を持つことを発見した。ニッチ細胞をはじめ支持体細胞と協調して魚類の性の可塑性を支える GSC の柔軟な性質が明らかとなった。(Development 2010)
- ② **精巣冷凍保存から完全な配偶子と次世代個体を生産:** 冷凍保存したニジマス精巣から GSC を含む細胞を調製して仮親個体に移植、雌雄の配偶子を生産し、完全な次世代個体を得ることに成功した。これにより、GSC を含む細胞や組織を長期間保存したのち、近縁種を宿主として配偶子を生産、個体として復元するという、生存個体に依存しない全く新しい遺伝資源保存の方法論を確立した(PNAS 2013)。
- ③ **季節性繁殖に関連する GSC の機能変化の解明:** サケ科魚類ニジマスの GSC を組織学および移植に基づいて機能的に同定することに成功した。繁殖期、非繁殖期の GSC/ニッチ・システムを詳細に解析し、繁殖の季節性に伴って GSC の挙動が大きく変動することを明らかにした。(論文未発表)

● 計画研究 6 小林一也 (H21 分担: 松本 緑)

「プラナリアの有性化に伴う GSC/ニッチ・システムの誘導機構」

- ① **プラナリア有性化に伴う GSC/ニッチ・システムの誘導過程:** 無性プラナリア個体の予定生殖腺領域の組織学的同定に成功した。さらに、有性化プロセスの最初に Piwi および Nanos 遺伝子陽性の細胞が出現することを発見した。(Dev. Biol. 2012; Int. J. Dev. Biol. 2012)

これは、同じく無性生殖と有性生殖の生活環を示す群体ホヤを用いて GSC/ニッチ・システムの制御を研究する公募研究 16(砂長)、マウス GSC の自己複製と分化における Nanos の働きを明らかにした公募研究 9(相賀)との関連が深い。無性個体が配偶子形成を獲得する時に、進化的に広く保存された遺伝子(特に Nanos)が、GSC/ニッチ・システムを誘導する鍵である可能性が浮上した。Nanos はショウジョウバエ、マウス、メダカの GSC/ニッチ・システムでも重要な役割を持っており、興味深い知見である。

- ② **プラナリアの有性化を誘導する因子の精製と解明:** 食餌により無性プラナリア個体に有性化を引き起こす有性化シグナルは複合因子によるもので、その一つが L-tryptophan (又はその類似物質)であることを明らかにした。他の因子は粗精製画分として同定されている(Front Zool 2011 および論文未発表)。

● A02 公募研究の主な研究成果

A02 の公募研究は、件数こそ少なかったものの、特徴ある生殖戦略を示す動物種を対象としてユニークな研究を遂行してインパクトのある成果を挙げた。文字通り、本研究領域に幅と奥行きを与えた。

- ① **季節性繁殖を示す鳥類におけるGSC/ニッチ・システムの制御機構**: 顕著な季節性繁殖を示すウズラにおいて、脳が日長を感知して内分泌情報に転換、精巢のGSC/ニッチ・システムを活性化または抑制する多段階の制御メカニズムを解明した。まず、その入り口となる日長の変化を感知する脳深部光受容器の実体としてOpsin5を同定した。従来予想されていなかった短波長の光が、Opsin5によって受容され、休止していたGSC/ニッチ・システムを活性化することを発見した(吉村: *PNAS* 2010)。次いで、秋にGSC/ニッチ・システムを負に制御して配偶子産生を抑制する条件が短日と低温によることを見出し、それを担う内分泌シグナルを発見した(吉村: 論文投稿中)。また、計画研究3と連携し、配偶子形成を急速に制御するウズラでは、GSCより配偶子形成に至る分化過程がマウスとは大きく異なることが示唆されている(吉村: 未発表)。
- ② **サケ科魚類GSCの季節性制御を司るセンサーの同定**: サケ科魚類サクラマス[♂]の血管嚢が、GSCの季節性制御を司る日照時間センサーとして働いていることを明らかにした。血管嚢は魚類に特有の器官で300年以上にわたり機能が謎に包まれていたが、遂にその働きが明らかになった(吉村: *Nature Commun in press*)。計画研究5と密接に関わる発見である。
- ③ **群体ホヤにおけるGSC/ニッチ・システムの形成機構**: 無性生殖で誕生したミダレキクイタボヤ幼若個体がGSC/ニッチ・システムを獲得する生殖器官形成の過程を解析し、Nanos、Piwi、およびVasaを発現する多能性細胞(hemoblast)から、GSCのみならずニッチ細胞をも含むGSC/ニッチ・システムが形成されることを発見した。(砂長: *Dev. Growth Diff.* 2010; *Mech. Dev.* 2011; *Dev. Dyn.* 2011)
- ④ **栄養条件による線虫GSC/ニッチ・システムの休眠制御**: GSCが配偶子を産生する活性や、他の体細胞性の幹細胞の活性が個体の栄養条件によって制御される時に、microRNAを介したメカニズムが作用することを発見した。体細胞性幹細胞の休眠に共通して作用するmicroRNA分子を同定したが、これはGSCの休眠には関わらないことが分かった。GSCと体細胞性幹細胞で異なる制御機構を有することは、生物学的意義を考えると大変興味深い。(福山: *Nature* 2013)

【領域内の共同研究】

本領域内では実験対象や実験手法を共有する共同研究がいくつか進行している。計画研究を中心に、具体的な例をあげる(◎はすでに共著論文が刊行されているもの。○は今後共著論文としての刊行が見込まれる進行中の研究)。これらの共同研究は、若手研究者が自らの研究を伸ばすチャンスとしての意義も大きい。

マウス(鳥類)GSC/ニッチ・システムの解析: 吉田/小川◎○、吉田/大保○、吉田/相賀◎○、吉田/金井◎、吉田/吉村◎○、大保/相賀○。 ショウジョウバエGSC/ニッチ・システムの解析: 小林^榎/浅岡◎○、小林^榎/丹羽◎○。セル・ソーティングやトランスクリプトームの取得とその解析: 小林^榎/吉田○、小林^榎/吉崎○、小林^榎/中村○。

9. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、計画研究・公募研究毎に順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

本領域の成果は215報の学術論文での公表に加えて、研究領域のホームページ、和文雑誌総説集、国際シンポジウム、国内学会でのシンポジウム、新聞など各種報道や公開市民講演などを通して、広く社会に発信した。

【主な論文】

●小林悟（計13報）

- *C. Nishimiya-Fujisawa and S. Kobayashi: Germline stem cells and sex determination in *Hydra*. *Int J Dev Biol* 56, 499-508 (2012)
- Y. Hayashi, T. R. Sexton, K. Dejima, D. W. Perry, M. Takemura, S. Kobayashi, *H. Nakato and *D. A. Harrison: Glypicans regulate JAK/STAT signaling and distribution of the Unpaired morphogen. *Development* 139, 4162-71 (2012)
- K. Hashiyama, Y. Hayashi and *S. Kobayashi: *Drosophila Sex lethal* gene initiates female development in germline progenitors. *Science* 333, 885-888 (2011)
- M. Mukai, K. Kato, S. Hira, K. Nakamura, H. Kita and *S. Kobayashi: Innexin2 gap junctions in somatic support cells are required for cyst formation and for egg chamber formation in *Drosophila*. *Mech Dev* 128, 510-523 (2011)
- Y. Kitadate and *S. Kobayashi: Notch and Egfr signaling act antagonistically to regulate germline stem cell niche formation in *Drosophila* male embryonic gonads. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 14241-14246 (2010)
- T. Kondo, S. Plaza, J. Zanet, E. Benrabah, P. Valenti, Y. Hashimoto, S. Kobayashi, F. Payre and *Y. Kageyama: Small peptides switch the transcriptional activity of Shavenbaby during *Drosophila* embryogenesis. *Science* 39, 336-339 (2010)
- R. Niwa, K. Ito, T. Namiki, Y. Shimada-Niwa, M. Kiuchi, S. Kawaoka, T. Kayukawa, Y. Banno, Y. Fujimoto, S. Shigenobu, S. Kobayashi, T. Shimada, S. Katsuma and *T. Shinoda: *Non-molting glossy/shroud* encodes a short-chain dehydrogenase/ reductase that functions in the "Black Box" of the ecdysteroid biosynthesis pathway. *Development* 137, 1991-1999 (2010)
- Y. Hayashi, S. Kobayashi and *H. Nakato: *Drosophila* glypicans regulate the germline stem cell niche. *J Cell Biol* 187, 473-480 (2009)
- T. Maezawa, K. Arita, S. Shigenobu and *S. Kobayashi: Expression of the apoptosis inducer gene *head involution defective* in primordial germ cells of the *Drosophila* embryo requires *eiger*, *p53* and *loki* function. *Dev Growth Differ* 51, 453-461 (2009)
- K. Hashiyama and *S. Kobayashi: Expression of genes involved in sumoylation in the *Drosophila* germline. *Gene Expr Patterns* 9, 50-53 (2009)
- J. Yatsu, M. Hayashi, M. Mukai, K. Arita, S. Shigenobu and *S. Kobayashi: Maternal RNAs encoding transcription factors for germline-specific gene expression in *Drosophila* embryos. *Int J Dev Biol* 52, 913-923 (2008)

●浅岡美穂（計4報）

- M. Matsuoka, Y. Hiromi and *M. Asaoka: Egfr signaling controls the size of the stem cell precursor pool in the *Drosophila* ovary. *Mech Dev* 130, 241-251 (2013)
- 浅岡美穂、小林悟: ショウジョウバエの卵子幹細胞. *卵子学* (総編集 森崇英) 13-24 京都大学学術出版 (2011)
- 浅岡美穂: 幹細胞の局在を決めるのは何か. *Surgery Frontier* 16巻(3号): 81-84 (2009)

●仁木雄三（計6報）

- *Y. Niki, T. Sato, T. Yamaguchi, A. Saisho, H. Uetake and H. Watanabe: *Drosophila* Germline Stem Cells for In Vitro Analyses of PIWI-mediated RNAi in "PIWI-interacting RNAs: Methods and Protocols" the Methods in Molecular Biology book series. *The Humana Press Inc* (2013)
- H. Uetake, K. Oka and *Y. Niki: Stable transformation and cloning mediated by piggyBac vector and RNA interference knockdown of *Drosophila* ovarian cell line. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 47, 689-694 (2011)
- T. Sato, J. Ogata and *Y. Niki: BMP and Hh signaling affects primordial germ cell division in *Drosophila*. *Zool Sci* 27, 804-810 (2010)
- N. C. Lau, N. Robine, R. Martin, W. J. Chung, Y. Niki, E. Berezikov and *E. C. Lai: Abundant primary piRNAs, endo-siRNAs and microRNAs in a *Drosophila* ovary cell line. *Genome Research* 19, 1776-1785 (2009)
- *Y. Niki: Culturing Ovarian Somatic and Germline Stem Cells of *Drosophila*. *Curr Protoc Stem Cell Biol* Chapter 2, Unit 2E 1 John Wiley & Sons Inc (2009)

●吉田松生（計15報）

- T. Sato, T. Yokonishi, M. Komeya, K. Katagiri, Y. Kubota, S. Matoba, N. Ogonuki, A. Ogura, S. Yoshida and *T. Ogawa: Testis tissue explantation cures spermatogenic failure in c-Kit ligand mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 109, 16934-16938 (2012)
- R. Sugimoto, Y-i. Nabeshima and *S. Yoshida: Retinoic acid metabolism links the periodical differentiation of germ cells with the cycle of Sertoli cells in mouse seminiferous epithelium. *Mech Dev* 128, 610-624 (2012)
- S. Yoshida: Elucidating the identity and behavior of spermatogenic stem cells in the mouse testis. *Reproduction* 144, 293-302 (2012)
- A. Gely-Pernot, M. Raverdeau, C. Célébi, C. Dennefeld, B. Feret, M. Klopfenstein, S. Yoshida, N. B. Ghyselinck and *M. Mark: Spermatogonia Differentiation Requires Retinoic Acid Receptor Gamma. *Endocrinology* 153, 438-449 (2011)
- *A. Spradling, M. T. Fuller, R. E. Braun and S. Yoshida: Germline Stem Cells. *A Cold Spring Harbor Perspectives in Biology Collection, "Germ Cells"*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1-20 (2011)
- *S. Yoshida: Chapter 8: Stem cell niche system in mouse spermatogenesis. *Stem Cell Biology and Regenerative Medicine Series*, "Male Germline Stem Cells: Developmental and Regenerative Potential" Humana Press, 159-175 (2011)
- Y. Nakane, K. Ikegami, H. Ono, N. Yamamoto, S. Yoshida, K. Hirunagi, S. Ebihara, Y. Kubo and *T. Yoshimura: A mammalian neural tissue opsin (Opsin 5) is a deep brain photoreceptor in birds. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 15264-15268 (2010)
- T. Nakagawa, M. Sharma, Y-i. Nabeshima, R. E. Braun and *S. Yoshida: Functional hierarchy and reversibility within the murine spermatogenic stem cell compartment. *Science* 328, 62-67 (2010)
- C. K. Matson, M. W. Murphy, M. D. Griswold, S. Yoshida, V. J. Bardwell and *D. Zarkower: The mammalian doublesex homolog DMRT1 is a transcriptional gatekeeper that controls the mitosis versus meiosis decision in male germ cells. *Dev Cell* 19, 612-624 (2010)
- A. Klein, T. Nakagawa, R. Ichikawa, *S. Yoshida and *B. D. Simons: Mouse germ line stem cells undergo rapid and stochastic turnover. *Cell Stem Cell* 7, 214-224 (2010) *co-corresponding authors
- *S. Yoshida: Stem cells in mammalian spermatogenesis. *Dev Growth Differ* 52, 311-317 (2010)

●小川毅彦（計6報）

- T. Yokonishi, T. Sato, K. Katagiri, M. Komeya, Y. Kubota and *T. Ogawa: *In vitro* reconstruction of mouse seminiferous tubules supporting

- germ cell differentiation. *Biol Reprod* in press
- T. Yokonishi, T. Sato, K. Katagiri and *T. Ogawa: *In vitro* spermatogenesis using an organ culture technique. *Methods Mol Biol* 927, 479-488 (2013)
- T. Sato, T. Yokonishi, M. Komeya, K. Katagiri, Y. Kubota, S. Matoba, N. Ogonuki, A. Ogura, S. Yoshida and *T. Ogawa: Testis tissue explantation cures spermatogenic failure in c-Kit ligand mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 109, 16934-16938 (2012)
- T. Sato, K. Katagiri, T. Yokonishi, Y. Kubota, K. Inoue, N. Ogonuki, S. Matoba, A. Ogura and *T. Ogawa: *In vitro* production of fertile sperm from murine spermatogonial stem cell lines. *Nat Commun* 472 (2011)
- T. Sato, K. Katagiri, A. Gohbara, K. Inoue, N. Ogonuki, A. Ogura, Y. Kubota and *T. Ogawa: *In vitro* production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes. *Nature* 471, 504-507 (2011)
- Y. Araki, T. Sato, K. Katagiri, Y. Kubota, Y. Araki and *T. Ogawa: Proliferation of mouse spermatogonial stem cells in microdrop culture. *Biol Reprod* 951-957 (2010)
- A. Gohbara, K. Katagiri, T. Sato, Y. Kubota, H. Kagechika, Y. Araki, Y. Araki and *T. Ogawa: *In vitro* murine spermatogenesis in an organ culture system. *Biol Reprod* 261-267 (2010)
- 大保和之 (計4報)
- *S. Yamashita, K. Tokuiishi, T. Moroga, S. Yamamoto, K. Ohbo, S. Miyahara, Y. Yoshida, J. Yanagisawa, D. Hamatake, M. Hiratsuka, Y. Yoshinaga, T. Shiraiishi, A. Iwasaki and K. Kawahara: Serum level of HE4 is closely associated with pulmonary adenocarcinoma progression. *Tumour Biol* 33, 2365-2370 (2012)
- K. Tokuiishi, *S. Yamashita, K. Ohbo and K. Kawahara: Splice variant HE4-V3 expression is associated with favorable prognosis in pulmonary adenocarcinoma. *Tumour Biol* 33, 103-109 (2012)
- Y. Takada, C. Naruse, Y. Costa, T. Shirakawa, M. Tachibana, J. Sharif, F. Kezuka-Shiotani, D. Kakiuchi, H. Masumoto, Y. Shinkai, K. Ohbo, A. H. Peters, J. M. Turner, M. Asano and *H. Koseki: HP1gamma links histone methylation marks to meiotic synapsis in mice. *Development* 138, 4207-4217 (2011)
- S. Glaser, S. Lubitz, K. L. Loveland, K. Ohbo, L. Robb, F. Schwenk, J. Seibler, D. Roellig, A. Kranz, K. Anastassiadis and *A. F. Stewart: The histone 3 lysine 4 methyltransferase, Mll2, is only required briefly in development and spermatogenesis. *Epigenetics Chromatin* 2, 5 (2009)
- 吉崎悟朗 (計25報)
- S. Lee, Y. Iwasaki, S. Shikina and *G. Yoshizaki: Generation of functional eggs and sperm from cryopreserved whole testes. *Proc Natl Acad Sci USA* 110, 1640-1645 (2013)
- M. Hamasaki, *Y. Takeuchi, K. Miyaki and G. Yoshizaki: Gonadal development and fertility of triploid grass puffer Takifugu niphobles induced by cold shock treatment. *Mar Biotechnol (NY)* 15, 133-144 (2013)
- S.M.S.N. Lacerda, G.M.J. Costa, P.H.A. Campos-Junior, T.M. Segatelli, R. Yazawa, Y. Takeuchi, T. Morita, G. Yoshizaki and *L.R. Franca: Germ cell transplantation as a potential biotechnological approach to fish reproduction. *Fish Physiol Biochem* 39, 3-11 (2013)
- M. Hayashi, M. Sato, Y. Iwasaki, M. Terasawa, M. Tashiro, S. Yokoyama, N. Katayama, S. Sadaie, M. Miwa and *G. Yoshizaki: Combining next-generation sequencing with microarray for transcriptome analysis in rainbow trout gonads. *Mol Reprod Dev* 79, 870-878 (2012)
- T. Morita, N. Kumakura, K. Morishima, T. Mitsuboshi, M. Ishida, T. Hara, S. Kudo, M. Miwa, S. Ihara, K. Higuchi, Y. Takeuchi and *G. Yoshizaki: Production of donor-derived offspring by allogeneic transplantation of spermatogonia in the yellowtail (*Seriola quinqueradiata*). *Biol Reprod* 86, 176 (2012)
- K. Kise, H. Yoshikawa, M. Sato, M. Tashiro, R. Yazawa, Y. Takeuchi and *G. Yoshizaki: Flow-cytometric isolation and enrichment of teleost type-A spermatogonia based on light-scattering properties. *Biol Reprod* 86, 107 (2012)
- *G. Yoshizaki, T. Okutsu, T. Morita, M. Terasawa, R. Yazawa and Y. Takeuchi: Biological characteristics of fish germ cells and their application to developmental biotechnology. *Reprod Domest Anim* 47, 187-192 (2012)
- *J.J. Nagler, T. Cavileer, S. Hunter, R. Drew, T. Okutsu, T. Sakamoto and G. Yoshizaki: Non-sex specific genes associated with the secondary mitotic period of primordial germ cell proliferation in the gonads of embryonic rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Mol Reprod Dev* 78, 181-187 (2011)
- K. Higuchi, *Y. Takeuchi, M. Miwa, Y. Yamamoto, K. Tsunemoto and G. Yoshizaki: Colonization, proliferation, and survival of intraperitoneally transplanted yellowtail *Seriola quinqueradiata* spermatogonia in nibe croaker *Nibea Mitsukurii* recipient. *Fisheries Science* 77, 69-77 (2011)
- *G. Yoshizaki, K. Fujinuma, Y. Iwasaki, T. Okutsu, S. Shikina, R. Yazawa and Y. Takeuchi: Spermatogonial transplantation in fish: a novel method for the preservation of genetic resources. *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics* 6, 55-61 (2011)
- *G. Yoshizaki, T. Okutsu, M. Ichikawa, M. Hayashi and Y. Takeuchi: Sexual plasticity of rainbow trout germ cells. *Animal Reproduction* 7, 187-196 (2010)
- R. Yazawa, *Y. Takeuchi, K. Higuchi, T. Yatabe, N. Kabeya and G. Yoshizaki: Chub mackerel gonads support colonization, and proliferation of intraperitoneally transplanted xenogenic germ cells. *Biol Reprod* 82, 896-904 (2010)
- S. Shikina and *G. Yoshizaki: Improved in-vitro culture conditions to enhance the survival, mitotic activity and transplatability of rainbow trout type A spermatogonia. *Biol Reprod* 83, 268-276 (2010)
- K. Nagasawa, S. Shikina, Y. Takeuchi and *G. Yoshizaki: Lymphocyte antigen 75 (Ly75/CD205) is a surface marker on mitotic germ cells in rainbow trout. *Biol Reprod* 83, 597-606 (2010)
- *G. Yoshizaki, M. Ichikawa, M. Hayashi, Y. Iwasaki, M. Miwa, S. Shikina and T. Okutsu: Sexual plasticity of ovarian germ cells in rainbow trout. *Development* 137, 1227-1230 (2010)
- R. Farlora, S. Kobayashi, L.R. Franca, S.R. Batlouni, S.M.S.N. Lacerda and *G. Yoshizaki: Expression of GFP in transgenic tilapia under the control of the medaka β -actin promoter: establishment of a model system for germ cell transplantation. *Anim Reprod* 6, 450-459 (2009)
- Y. Takeuchi, K. Higuchi, T. Yatabe, M. Miwa and *G. Yoshizaki: Development of spermatogonial cell transplantation in Nibe croaker, *Nibea mitsukurii* (*Perciformes, Sciaenidae*). *Biol Reprod* 81, 1055-1063 (2009)
- A. Yano, K.V. Schalburg, G. Cooper, B.F. Koop and *G. Yoshizaki: Identification of a molecular marker for type A spermatogonia by microarray analysis using gonadal cells from pvasa-GFP transgenic rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Mol Reprod Dev* 76, 246-254 (2009)
- 小林一也 (計10報)
- *K. Kobayashi, T. Maezawa, H. Nakagawa and M. Hoshi: Existence of two sexual races in the planarian species switching between asexual and sexual reproduction. *Zoolog Sci* 29, 265-272 (2012)
- H. Nakagawa, H. Ishizu, A. Chinone, K. Kobayashi and *M. Matsumoto: The Dr-nanos gene is essential for germ cell specification in the planarian *Dugesia ryukyuensis*. *Int J Dev Biol* 56, 165-171 (2012)
- H. Nakagawa, H. Ishizu, R. Hasegawa, K. Kobayashi and *M. Matsumoto: Drpiwi-1 is essential for germline cell formation during sexualization of the planarian *Dugesia ryukyuensis*. *Dev Biol* 361, 167-176 (2012)
- *K. Kobayashi and M. Hoshi: Sex-inducing effect of a hydrophilic fraction on reproductive switching in the planarian *Dugesia ryukyuensis* (*Seriata, Tricladida*). *Front Zool* 8, 23 (2011)

- H. Miyashita, H. Nakagawa, K. Kobayashi, M. Hoshi and *M. Matsumoto: Effects of 17beta-estradiol and bisphenol A on the formation of reproductive organs in planarians. *Biol Bull* 220, 47-56 (2011)
- *小林一也、松本 緑、プラナリアの生殖様式転換機構と配偶子幹細胞、*細胞工学*、29 卷、670-674、2010
- *小林一也、松本 緑、プラナリアの生殖方法を無性生殖から有性生殖に転換させる化学物質、*生物と化学*、47 卷、672-673、2009
- *K. Kobayashi, S. Arioka, M. Hoshi and M. Matsumoto: Production of asexual and sexual offspring in the triploid sexual planarian *Dugesia ryukyuensis*. *Integr Zool* 4, 265-271 (2009)
- 安部真一 (計7報)
- *K. Eto, M. Shiotsuki and S. I. Abe: Nociceptin induces Rec8 phosphorylation and meiosis in postnatal murine testes. *Endocrinology* (2012) in press
- H. Ohgami, M. Hiyoshi, M. G. Mostafa, H. Kubo, S. Abe and *K. Takamune: Xtr, a plural tudor domain-containing protein, is involved in the translational regulation of maternal mRNA during oocyte maturation in *Xenopus laevis*. *Dev Growth Differ* 54, 660-671 (2012)
- *K. Eto, T. Iwama, T. Tajima and S. Abe: The RNA-binding protein xCIRP2 is involved in apoptotic tail regression during metamorphosis in *Xenopus laevis* tadpoles. *Gen Comp Endocrinol* 179, 14-21 (2012)
- *K. Eto, M. Shiotsuki, T. Sakai and S. Abe: Nociceptin is upregulated by FSH signaling in Sertoli cells in murine testes. *Biochem Biophys Res Commun* 421, 678-683 (2012)
- *K. Eto, S. Goto, W. Nakashima, Y. Ura and S. I. Abe: Loss of programmed cell death 4 induces apoptosis by promoting the translation of procaspase-3 mRNA. *Cell Death Differ* 19, 573-581 (2012)
- J. Zhang, K. Eto, A. Honmyou, K. Nakao, H. Kiyonari and *S. Abe: Neuregulins are essential for spermatogonial proliferation and meiotic initiation in neonatal mouse testis. *Development* 138, 3159-3168 (2011)
- *K. Eto, Y. Sonoda and S. Abe: The kinase DYRK1A regulates pre-mRNA splicing in spermatogonia and proliferation of spermatogonia and Sertoli cells by phosphorylating a spliceosomal component, SAP155, in postnatal murine testes. *Mol Cell Biochem* 355, 217-222 (2011)
- 磯谷綾子 (計3報)
- Y. Fujihara, Y. Satouh, N. Inoue A. Isotani, M. Ikawa and *M. Okabe: SPACA1-deficient male mice are infertile with abnormally shaped sperm heads reminiscent of globozoospermia. *Development* 139, 3583-3589 (2012)
- K. Horie, C. Kokubu, J. Yoshida, K. Akagi, A. Isotani, A. Oshitani, K. Yusa, R. Ikeda, Y. Huang, A. Bradley and *J. Takeda: A homozygous mutant embryonic stem cell bank applicable for phenotype-driven genetic screening. *Nat Methods* 8, 1071-1077 (2011)
- A. Isotani, H. Hatayama, K. Kaseda, M. Ikawa and *M. Okabe: Formation of a thymus from rat ES cells in xenogeneic nude mouse<-->rat ES chimeras. *Genes Cells* 16, 397-405 (2011)
- 齋藤大介 (計6報)
- Y. Atsuta, R. Tadokoro, D. Saito and *Y. Takahashi: Transgenesis of the Wolffian duct visualizes dynamic behavior of cells undergoing tubulogenesis *in vivo*. *Dev Growth Differ* 55, 579-590 (2013)
- D. Saito, Y. Takase, H. Murai and *Y. Takahashi: The dorsal aorta initiates a molecular cascade that instructs sympatho-adrenal specification. *Science* 336, 1578-1581 (2012)
- Y. Yokota, D. Saito, R. Tadokoro and *Y. Takahashi: Genomically integrated transgenes are stably and conditionally expressed in neural crest cell-specific lineages. *Dev Biol* 353, 382-395 (2011)
- T. Yoshino, D. Saito, R. Tadokoro and *Y. Takahashi: *In vivo* gene manipulations of epithelial cell sheets: a novel model to study epithelial-to-mesenchymal transition. *Dev Growth Differ* 53, 378-388 (2011)
- E. Ohata, R. Tadokoro, Y. Sato, D. Saito and *Y. Takahashi: Notch signal is sufficient to direct an endothelial conversion from non-endothelial somitic cells conveyed to the aortic region by CXCR4. *Dev Biol* 335, 33-42 (2009)
- T. Watanabe, Y. Sato, D. Saito, R. Tadokoro and *Y. Takahashi: EphrinB2 coordinates the formation of a morphological boundary and cell epithelialization during somite segmentation. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 7467-7472 (2009)
- 相賀裕美子 (計5報)
- Q. Wu, K. Kanata, R. Saba, C. X. Deng, H. Hamada and *Y. Saga: Nodal/activin signaling promotes male germ cell fate and suppresses female programming in somatic cells. *Development* 140, 291-300 (2013)
- K. Hasegawa, Y. Okamura and *Y. Saga: Notch signaling in Sertoli cells regulates cyclical gene expression of Hes1 but is dispensable for mouse spermatogenesis. *Mol Cell Biol* 32, 206-215 (2012)
- A. Sada, K. Hasegawa, P. H. Pin and *Y. Saga: NANOS2 acts downstream of glial cell line-derived neurotrophic factor signaling to suppress differentiation of spermatogonial stem cells. *Stem Cells* 30, 280-291 (2012)
- A. Şuzukı, R. Saba, K. Miyoshi, Y. Morita and *Y. Saga: Interaction between NANOS2 and the CCR4-NOT deadenylation complex is essential for male germ cell development in mouse. *PLoS One* 7, e33558 (2012)
- K. Hasegawa and *Y. Saga: Retinoic acid signaling in Sertoli cells regulates organization of the blood-testis barrier through cyclical changes in gene expression. *Development* 139, 4347-4355 (2012)
- 嶋雄一 (計7報)
- K. Miyabayashi, Y. Katoh-Fukui, H. Ogawa, T. Baba, Y. Shima, N. Sugiyama, K. Kitamura and *K. Morohashi: Aristaless related homeobox gene *Arx*, is implicated in mouse fetal Leydig cell differentiation possibly through expressing in the progenitor cells. *PLoS ONE* in press
- Y. Shima, K. Miyabayashi, S. Haraguchi, T. Arakawa, H. Otake, T. Baba, S. Matsuzaki, Y. Shishido, H. Akiyama, T. Tachibana, K. Tsutsui and *K. Morohashi: Contribution of Leydig and Sertoli cells to testosterone production in mouse fetal testes. *Mol Endocrinol* 27, 63-73 (2013)
- Y. Shima, K. Miyabayashi, T. Baba, H. Otake, Y. Katsura, S. Oka, M. Zubair and *K. Morohashi: Identification of an enhancer in the *Ad4BP/SF-1* gene specific for fetal Leydig cells. *Endocrinology* 153, 417-425 (2012)
- Y. Katoh-Fukui, K. Miyabayashi, T. Komatsu, A. Owaki, T. Baba, Y. Shima, T. Kidokoro, Y. Kanai, A. Schedl, D. Wilhelm, P. Koopman, Y. Okuno and *K. Morohashi: *Cbx2*, a polycomb group gene, is required for *Sry* gene expression in mice. *Endocrinology* 153, 913-924 (2012)
- E. A. Hoivik, T. E. Bjanesoy, O. Mai, S. Okamoto, Y. Minokoshi, Y. Shima, K. Morohashi, U. Boehm and *M. Bakke: DNA methylation of intronic enhancers directs tissue-specific expression of steroidogenic factor 1/adrenal 4 binding protein (*SF-1/Ad4BP*). *Endocrinology* 152, 2100-2112 (2011)
- JR. Gardiner, Y. Shima, K. Morohashi and *A. Swain: *SF-1* expression during adrenal development and tumorigenesis. *Mol Cell Endocrinol* 351, 12-8 (2011)
- 新屋みのり (計1報)
- T. Kawasaki, K. Saito, C. Sakai, M. Shinya and *N. Sakai: Production of zebrafish offspring from cultured spermatogonial stem cells. *Genes Cells* 17, 316-325 (2012)
- 丹羽隆介 (計1報)
- Y. Shimada, K. M. Burn, R. Niwa and *L. Cooley: Reversible response of protein localization and microtubule organization to nutrient stress during *Drosophila* early oogenesis. *Dev Biol* 355, 250-262 (2011)
- 砂長毅 (計7報)
- *K. Kawamura and T. Sunanaga: Senescence-associated superoxide dismutase influences mitochondrial gene expression in budding tunicates.

- Dev Growth Differ* 55, 606-614 (2013)
- *K. Kawamura, S. Kitamura, S. Sekida, M. Tsuda and T. Sunanaga: Molecular anatomy of tunicate senescence: reversible function of mitochondrial and nuclear genes associated with budding cycles. *Development* 139, 4083-4093 (2012)
- Y. Tatzuke, T. Sunanaga, S. Fujiwara and *K. Kawamura: RACK1 regulates mesenchymal cell recruitment during sexual and asexual reproduction of budding tunicates. *Dev Biol* 368, 393-403 (2012)
- *K. Kawamura and T. Sunanaga: Role of Vasa, Piwi, and Myc-expressing coelomic cells in gonad regeneration of the colonial tunicate, *Botryllus primigenus*. *Mech Dev* 128, 457-470 (2011)
- *K. Kawamura, S. Tiozzo, L. Manni, T. Sunanaga, P. Burighel and A. W. De Tomaso: Germline cell formation and gonad regeneration in solitary and colonial ascidians. *Dev Dyn* 240, 299-308 (2011)
- *T. Sunanaga, H. Inubushi and K. Kawamura: Piwi-expressing hemoblasts serve as germline stem cells during postembryonic germ cell specification in colonial ascidian, *Botryllus primigenus*. *Dev Growth Differ* 52, 603-614 (2010)
- *K. Kawamura and T. Sunanaga: Haemoblasts in colonial tunicates; Are they stem cells or tissue-restricted progenitor cells? *Dev Growth Differ* 52, 69-76 (2010)
- 福山征光 (計 6 報)
- H. Kasuga *M. Fukuyama, A. Kitazawa, K. Kontani and T. Katada: The microRNA miR-235 couples blast-cell quiescence to the nutritional state. *Nature* 497, 503-506 (2013)
- A. Sasaki, I. Nakae, M. Nagasawa, K. Hashimoto, F. Abe, K. Saito, M. Fukuyama, K. Gengyo-Ando, S. Mitani, T. Katada and *K. Kontani: Arl8/ARL-8 functions in apoptotic cell removal by mediating phagolysosome formation in *Caenorhabditis elegans*. *Mol Biol Cell* 24, 1584-1592 (2013)
- M. Fukuyama, K. Sakuma, R. Park, H. Kasuga, R. Nagaya, Y. Atsumi, Y. Shimomura, S. Takahashi, H. Kajiho, A. Rougvie, K. Kontani and *T. Katada: *C. elegans* AMPKs promote survival and arrest germline development during nutrient stress. *Biol Open* 1, 929-936 (2012)
- M. Tada, K. Gengyo-Ando, T. Kobayashi, M. Fukuyama, S. Mitani, *K. Kontani and T. Katada: Neuronally expressed Ras-family GTPase Di-Ras modulates synaptic activity in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Cells* 17, 778-789 (2012)
- I. Nakae, T. Fujino, T. Kobayashi, A. Sasaki, Y. Kikko, M. Fukuyama, K. Gengyo-Ando, S. Mitani, *K. Kontani and T. Katada: The arf-like GTPase Arl8 mediates delivery of endocytosed macromolecules to lysosomes in *Caenorhabditis elegans*. *Mol Biol Cell* 21, 2434-2442 (2010)
- 春日 秀文、福山 征光、紺谷 園二、*堅田 利明: アミノ酸シグナル伝達に介在するGタンパク質 Rag *細胞* 42, 108-111 (2010)
- 金井克晃 (計 15 報) / 恒川直樹 (計 5 報)
- K. Harikae, K. Miura, M. Shinomura, S. Matoba, R. Hiramatsu, N. Tsunekawa, M. Kanai-Azuma, M. Kurohmaru, KI. Morohashi and *Y. Kanai: Heterogeneity in sexual bipotentiality and plasticity of granulosa cells in developing mouse ovaries. *J Cell Sci.* in press (2013)
- M. Uemura, A. Ozawa, T. Nagata, K. Kurasawa, N. Tsunekawa, I. Nobuhisa, T. Taga, K. Hara, A. Kudo, H. Kawakami, Y. Saijoh Y. Kurohmaru, M. Kanai-Azuma and *Y. Kanai: *Sox17* haploinsufficiency results in perinatal biliary atresia and hepatitis in C57BL/6 background mice. *Development* 140, 639-648 (2013)
- K. Harikae, K. Miura and *Y. Kanai: Early gonadogenesis in mammals: significance of long and narrow gonadal structure. *Dev Dyn*, 242, 330-338 (2013)
- K. Harikae, *N. Tsunekawa, R. Hiramatsu, S. Toda, M. Kurohmaru and Y. Kanai: Evidence for almost complete sex-reversal in bovine freemartin gonads: formation of seminiferous tubule-like structures and transdifferentiation into typical testicular cell types. *J Reprod Dev* 58, 654-660 (2012)
- R. Nagai, M. Shinomura, K. Kishi, Y. Aiyama, K. Harikae, T. Sato, M. Kanai-Azuma, M. Kurohmaru, N. Tsunekawa and *Y. Kanai: Dynamics of GFR α 1-positive spermatogonia at the early stages of colonization in the recipient testes of W/W^v male mice. *Dev Dyn* 241, 1374-1384 (2012)
- R.S. Saund, M. Kanai-Azuma, Y. Kanai, I. Kim, M.T. Lucero and *Y. Saijoh: Gut endoderm is involved in the transfer of left-right asymmetry from the node to the lateral plate mesoderm in the mouse embryo. *Development* 139, 2426-2435 (2012)
- *Y. Katoh-Fukui, K. Miyabayashi, T. Komatsu, A. Owaki, T. Baba, Y. Shima, T. Kidokoro, Y. Kanai, A. Schedl, D. Wilhelm, P. Koopman, Y. Okuno and K. Morohashi: Cbx2, a polycomb group gene, is required for Sry gene expression in mice. *Endocrinology* 153: 913-924 (2012)
- T. Sato, Y. Aiyama, M. Ishii-Inagaki, K. Hara, N. Tsunekawa, K. Harikae, M. Uemura-Kamata, M. Shinomura, X.B. Zhu, S. Maeda, S. Kuwahara-Otani, A. Kudo, H. Kawakami, M. Kanai-Azuma, M. Fujiwara, Y. Miyamae, S. Yoshida, M. Seki, M. Kurohmaru and *Y. Kanai: Cyclical and patch-like GDNF distribution along the basal surface of sertoli cells in mouse and hamster testes. *PLoS ONE*, 6, e28367 (2011)
- S. Pfister, V.J. Jones, M. Power, G.L. Truist, P.L. Khoo, K.A. Steiner, M. Kanai-Azuma, Y. Kanai, P.P. Tam and *D.A. Loebel: *Sox17*-dependent gene expression and early heart and gut development in *Sox17*-deficient mouse embryos. *Int J Dev Biol* 55, 45-58 (2011)
- M.S. Alam, BB. Andrina, T.W. Tay, N. Tsunekawa, Y. Kanai and *M. Kurohmaru: Single administration of di(n-butyl) phthalate delays spermatogenesis in prepubertal rats. *Tissue Cell*, 42, 129-135 (2010)
- R. Hiramatsu, K. Harikae, N. Tsunekawa, M. Kurohmaru, I. Matsuo and *Y. Kanai: FGF signaling directs a center-to-pole expansion of tubulogenesis in mouse testis differentiation. *Development* 137, 303-312 (2010)
- M. Uemura, K. Hara, H. Shitara, R. Ishii, N. Tsunekawa, Y. Miura, M. Kurohmaru, C. Taya, H. Yonekawa, M. Kanai-Azuma and *Y. Kanai: Expression and function of mouse *Sox17* gene in the specification of gallbladder/bile-duct progenitors during early foregut morphogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 391, 357-363 (2010)
- M.S. Alam, S. Ohsako, T. Matsuwaki, X.B. Zhu, N. Tsunekawa, Y. Kanai, H. Sone, C. Tohyama and *M. Kurohmaru: Induction of spermatogenic cell apoptosis in prepubertal rat testes irrespective of testicular steroidogenesis: a possible estrogenic effect of di(n-butyl) phthalate. *Reproduction* 139, 427-437 (2010)
- K. Hara, M. Kanai-Azuma, M. Uemura, H. Shitara, C. Taya, H. Yonekawa, H. Kawakami, N. Tsunekawa, M. Kurohmaru and *Y. Kanai: Evidence for crucial role of hindgut expansion in directing proper migration of primordial germ cells in mouse early embryogenesis. *Dev Biol* 330, 427-439 (2009)
- S.T. Bradford, R. Hiramatsu, M.P. Maddugoda, P. Bernard, M.C. Chaboissier, A. Sinclair, A. Schedl, V. Harley, Y. Kanai, P. Koopman and *D. Wilhelm: The cerebellin 4 precursor gene is a direct target of SRY and SOX9 in mice. *Biol Reprod* 80, 1178-1188 (2009)
- 佐野浩子 (計 5 報)
- T. Ida, T. Takahashi, H. Tominaga, T. Sato, H. Sano, K. Kume, M. Ozaki, T. Hiraguchi, H. Shiotani, S. Terajima, Y. Nakamura, K. Mori, M. Yoshida, J. Kato, N. Murakami, M. Miyazato, K. Kangawa and *M. Kojima: Isolation of the bioactive peptides CCHamide-1 and CCHamide-2 from *Drosophila* and their putative role in appetite regulation as ligands for G protein-coupled receptors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 3, 177 (2012)
- *H. Sano, P. S. Kunwar, A. D. Renault, V. Barbosa, I. B. Clark, S. Ishihara, K. Sugimura and R. Lehmann: The *Drosophila* actin regulator ENABLED regulates cell shape and orientation during gonad morphogenesis. *PLoS One* 7, e25649 (2012)
- T. Ida, T. Takahashi, H. Tominaga, T. Sato, K. Kume, M. Ozaki, T. Hiraguchi, T. Maeda, H. Shiotani, S. Terajima, H. Sano, K. Mori, M. Yoshida, M. Miyazato, J. Kato, N. Murakami, K. Kangawa and *M. Kojima: Identification of the novel bioactive peptides dRYamide-1 and dRYamide-2, ligands for a neuropeptide Y-like receptor in *Drosophila*. *Biochem Biophys Res Commun* 410, 872-877 (2011)

- *佐野浩子：細胞移動のメカニズム：ショウジョウバエ始原生殖細胞から得られた新知見 *蛋白質 核酸 酵素*, 55, 41-47 (2010)
- †P. S. Kunwar, †H. Sano, A. D. Renault, V. Barbosa, N. Fuse and *R. Lehmann (†Co-first authors): Tre1 GPCR initiates germ cell transepithelial migration by regulating *Drosophila melanogaster* E-cadherin. *J Cell Biol* 183, 157-168 (2008)
- 篠原美都 (計 23 報)
- *M. Kanatsu-Shinohara and T. Shinohara: Spermatogonial stem cell renewal and development. *Annu. Rev. of Cell and Developmental Biology* in press
- H. Morimoto, K. Iwata, N. Ogonuki, K. Inoue, A. Ogura, M. Kanatsu-Shinohara, T. Morimoto, C. Yabe-Nishimura and *T. Shinohara: ROS are required for spermatogonial stem cell self-renewal. *Cell Stem Cell* 12, 774-786 (2013)
- M. Kanatsu-Shinohara, H. Morimoto and *T. Shinohara: Enrichment of mouse spermatogonial stem cells by melanoma cell adhesion molecule expression. *Biol Reprod* 87, 139 (2012)
- *M. Kanatsu-Shinohara, K. Inoue, S. Takashima, M. Takehashi, N. Ogonuki, H. Morimoto, T. Nagasawa, A. Ogura and T. Shinohara: Reconstitution of mouse spermatogonial stem cell niches in culture. *Cell Stem Cell* 11, 567-578 (2012)
- K. Ishii, M. Kanatsu-Shinohara, S. Toyokuni and *T. Shinohara: FGF2 mediates mouse spermatogonial stem cell self-renewal via upregulation of ETV5 and Bcl6b through MAPK2K1 activation. *Development* 139, 1734-1743 (2012)
- M. Takehashi, M. Tada, M. Kanatsu-Shinohara, H. Morimoto, Y. Kazuki, M. Oshimura, T. Tada and *T. Shinohara: Hybridization of testis-derived stem cells with somatic cells and embryonic stem cells in mice. *Biol Reprod* 86, 178 (2012)
- H. Morimoto, J. Lee, T. Tanaka, K. Ishii, S. Toyokuni, M. Kanatsu-Shinohara and *T. Shinohara: In vitro transformation of mouse testis cells by oncogene transfection. *Biol Reprod* 86, 148 (2012)
- S. Takashima, *M. Kanatsu-Shinohara, T. Tanaka, M. Takehashi, H. Morimoto and *T. Shinohara: Rac mediates mouse spermatogonial stem cell homing to germline niches by regulating transmigration through the blood-testis barrier. *Cell Stem Cell* 9, 463-475 (2011)
- M. Kanatsu-Shinohara, S. Takashima, K. Ishii and *T. Shinohara: Dynamic changes in EPCAM expression during spermatogonial stem cell differentiation in the mouse testis. *PLoS One* 6, e23663 (2011)
- *M. Kanatsu-Shinohara, M. Kato-Itoh, M. Ikawa, M. Takehashi, M. Sanbo, Y. Morioka, T. Tanaka, H. Morimoto, M. Hirabayashi and T. Shinohara: Homologous recombination in rat germline stem cells. *Biol Reprod* 85, 208-217 (2011)
- *T. Shinohara, K. Ishii and M. Kanatsu-Shinohara: Unstable side population phenotype of mouse spermatogonial stem cells in vitro. *J Reprod Dev* 57, 288-295 (2011)
- M. Kanatsu-Shinohara, K. Inoue, N. Ogonuki, H. Morimoto, A. Ogura and *T. Shinohara: Serum- and feeder-free culture of mouse germline stem cells. *Biol Reprod* 84, 97-105 (2011)
- *M. Kanatsu-Shinohara and T. Shinohara: Germline modification using mouse spermatogonial stem cells. *Methods Enzymol* 477, 17-36 (2010)
- T. Iwasa, S. Baba, H. Doi, S. Kaichi, N. Yokoo, T. Miwa, M. Kanatsu-Shinohara, T. Shinohara, T. Nakahata and T. Heike: Neonatal mouse testis-derived multipotent germline stem cells improve the cardiac function of acute ischemic heart mouse model. *Biochem Biophys Res Commun* 400, 27-33 (2010)
- *M. Kanatsu-Shinohara, S. Takashima and T. Shinohara: Transmission distortion by loss of p21 or p27 cyclin-dependent kinase inhibitors following competitive spermatogonial transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 6210-6215 (2010)
- M. Takehashi, M. Kanatsu-Shinohara and *T. Shinohara: Generation of genetically modified animals using spermatogonial stem cells. *Dev Growth Differ* 52, 303-310 (2010)
- M. Kanatsu-Shinohara, N. Ogonuki, H. Miki, K. Inoue, H. Morimoto, S. Takashima, A. Ogura and *T. Shinohara: Genetic influences in mouse spermatogonial stem cell self-renewal. *J Reprod Dev* 56, 145-153 (2010)
- H. Morimoto, M. Kanatsu-Shinohara, S. Takashima, S. Chuma, N. Nakatsuji and *T. Shinohara: Phenotypic plasticity of mouse spermatogonial stem cells. *PLoS One* 4, e7909 (2009)
- M. Yoshimoto, T. Heike, H. Chang, M. Kanatsu-Shinohara, S. Baba, J. T. Varnau, T. Shinohara, M. C. Yoder and T. Nakahata: Bone marrow engraftment but limited expansion of hematopoietic cells from multipotent germline stem cells derived from neonatal mouse testis. *Exp Hematol* 37, 1400-1410 (2009)
- J. Lee, M. Kanatsu-Shinohara, H. Morimoto, Y. Kazuki, S. Takashima, M. Oshimura, S. Toyokuni and *T. Shinohara: Genetic reconstitution of mouse spermatogonial stem cell self-renewal in vitro by Ras/cyclin D2 activation. *Cell Stem Cell* 5, 76-86 (2009)
- A. Honda, M. Hirose, K. Inoue, H. Hiura, H. Miki, N. Ogonuki, M. Sugimoto, K. Abe, M. Kanatsu-Shinohara, T. Kono, T. Shinohara and *A. Ogura: Large-scale production of growing oocytes in vitro from neonatal mouse ovaries. *Int J Dev Biol* 53, 605-613 (2009)
- 永松 剛 (計 9 報)
- *G. Nagamatsu and T. Suda: Conversion of Primordial Germ Cells to Pluripotent Stem Cells. *Methods Mol Biol* in press (2013)
- T. Kosaka, *G. Nagamatsu, S. Saito, M. Oya, *T. Suda and *K. Horimoto: Identification of drug candidate against prostate cancer from the aspect of somatic cell reprogramming. *Cancer Sci* in press (2013)
- K. Takubo, G. Nagamatsu, C. Kobayashi, A. Nakamura-Ishizu, H. Kobayashi, E. Ikeda, N. Goda, Y. Rahimi, R. S. Johnson, T. Soga, A. Hirao, M. Suematsu and T. Suda: Regulation of glycolysis by Pdk functions as a metabolic checkpoint for cell cycle quiescence in hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* 12, 49-61 (2013)
- K. Deguchi, G. Nagamatsu, H. Miyachi, Y. Kato, S. Morita, H. Kimura, S. Kitano, I. Hatada, Y. Saga, M. Tachibana and Y. Shinkai: Posttranscriptional regulation of histone lysine methyltransferase GLP in embryonic male mouse germ cells. *Biol Reprod* 88, 36 (2013)
- *G. Nagamatsu, T. Kosaka, S. Saito, H. Honda, K. Takubo, T. Kinoshita, H. Akiyama, T. Sudo, K. Horimoto, M. Oya and T. Suda: Induction of pluripotent stem cells from primordial germ cells by single reprogramming factors. *Stem Cells* 31, 479-487 (2013)
- *G. Nagamatsu, S. Saito, T. Kosaka, K. Takubo, T. Kinoshita, M. Oya, K. Horimoto and T. Suda: Optimal ratio of transcription factors for somatic cell reprogramming. *J Biol Chem* 287, 36273-36282 (2012)
- *G. Nagamatsu, T. Kosaka, S. Saito, K. Takubo, H. Akiyama, T. Sudo, K. Horimoto, M. Oya and T. Suda: Tracing the conversion process from primordial germ cells to pluripotent stem cells in mice. *Biol Reprod* 86, 182, 1-8 (2012)
- T. Kinoshita, *G. Nagamatsu, T. Kosaka, K. Takubo, A. Hotta, J. Ellis and *T. Suda: Ataxia-telangiectasia mutated (ATM) deficiency decreases reprogramming efficiency and leads to genomic instability in iPS cells. *Biochem Biophys Res Commun* 407, 321-6 (2011)
- *G. Nagamatsu, T. Kosaka, M. Kawasumi, T. Kinoshita, K. Takubo, H. Akiyama, T. Sudo, T. Kobayashi, M. Oya and *T. Suda: A germ cell-specific gene, Prmt5, works in somatic cell reprogramming. *J Biol Chem* 286, 10641-10648 (2011)
- 中村修平 (計 11 報)
- S. Nakamura, I. Watakabe, T. Nishimura, J. Y. Picard, A. Toyoda, Y. Taniguchi, N. di Clemente and *M. Tanaka: Hyperproliferation of mitotically active germ cells due to defective anti-Mullerian hormone signaling mediates sex reversal in medaka. *Development* 139, 2283-2287 (2012)
- S. Nakamura, I. Watakabe, T. Nishimura, A. Toyoda, Y. Taniguchi and *M. Tanaka: Analysis of medaka sox9 orthologue reveals a conserved role in germ cell maintenance. *PLoS One* 7, e29982 (2012)
- S. Nakamura, K. Kobayashi, T. Nishimura and *M. Tanaka: Ovarian germline stem cells in the teleost fish, medaka (*Oryzias latipes*). *Int J Biol Sci* 7, 403-409 (2011)

S. Nakamura, K. Kobayashi, T. Nishimura, S. Higashijima and *M. Tanaka: Identification of germline stem cells in the ovary of the teleost medaka. *Science* 328, 1561-1563 (2010)

*A. Herpin, I. Braasch, M. Kraeussling, C. Schmidt, E. C. Thoma, S. Nakamura, M. Tanaka and M. Scharl: Transcriptional rewiring of the sex determining dmrt1 gene duplicate by transposable elements. *PLoS Genet* 6, e1000844 (2010)

S. Nakamura, H. Kurokawa, S. Asakawa, N. Shimizu and *M. Tanaka: Two distinct types of theca cells in the medaka gonad: germ cell-dependent maintenance of cyp19a1-expressing theca cells. *Dev Dyn* 238, 2652-2657 (2009)

Y. Aoki, S. Nakamura, Y. Ishikawa and *M. Tanaka: Expression and syntenic analyses of four nanos genes in medaka. *Zoolog Sci* 26, 112-118 (2009)

*A. Herpin, S. Nakamura, T. U. Wagner, M. Tanaka and M. Scharl: A highly conserved cis-regulatory motif directs differential gonadal synexpression of Dmrt1 transcripts during gonad development. *Nucleic Acids Res* 37, 1510-1520 (2009)

●吉村 崇 (計 14 報)

Y. Nakane, K. Ikegami, M. Iigo, H. Ono, K. Takeda, D. Takahashi, M. Uesaka, M. Kimijima, R. Hashimoto, N. Arai, T. Suga, K. Kosuge, T. Abe, R. Maeda, T. Senga, N. Amiya, T. Azuma, M. Amano, H. Abe, N. Yamamoto and *T. Yoshimura: The saccus vasculosus of fish is a sensor of seasonal changes in day length. *Nature Commun* in press

*T. Yoshimura: Thyroid hormone and seasonal regulation of reproduction. *Front Neuroendocrinol* in press

K. Ikegami and *T. Yoshimura: Seasonal time measurement during reproduction. *J Reprod Dev* in press

K. Ikegami, *T. Yoshimura: Circadian clock and the measurement of daylength in seasonal reproduction. *Mol Cell Endocrinol* 349, 76-81 (2012)

*吉村 崇: 光周性 時間生物学、海老原史樹文、吉村 崇編、化学同人 p.165-176 (2012)

中根右介, *吉村 崇: 季節繁殖の制御機構と脳深部光受容体の解明. *生化学* 83: 114-117 (2011)

*吉村 崇: 体内時計研究の家畜生産への応用. *体内時計の科学と産業応用* p. 147-153 (2011)

太田 航, *吉村 崇: 脊椎動物の光周性. *バイオメカニズム学会誌* 35: 251-257 (2011)

Y. Nakane, K. Ikegami, H. Ono, N. Yamamoto, S. Yoshida, K. Hirunagi, S. Ebihara, Y. Kubo and *T. Yoshimura: A mammalian neural tissue opsin (Opsin 5) is a deep brain photoreceptor in birds. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 15264-15268 (2010)

*T. Yoshimura: Neuroendocrine mechanism of seasonal reproduction in birds and mammals. *Anim Sci J* 81, 403-410 (2010)

Y. Nakane and *T. Yoshimura: Deep brain photoreceptors and a seasonal signal transduction cascade in birds. *Cell Tissue Res* 342, 341-344 (2010)

*吉村 崇: ウズラで見た脊椎動物が季節をよみとるしくみ. めぐる 中村桂子編 新曜社 pp.142-151 (2010)

*吉村 崇: 動物が季節を感じるしくみをさぐる. *日本の科学者* 45: 54-57 (2010)

【受賞】

2013年 文部科学大臣表彰若手科学者賞 齋藤大介
 2013年 Zoological Science Award 日本動物学会論文賞 小林一也
 2012年 読売テクノフォーラム ゴールドメダル賞 小川毅彦
 2010年 読売テクノフォーラム ゴールドメダル賞 吉崎悟朗
 2010年 英国内分泌学会 Hoffenberg International Medal 吉村 崇
 2009年 日本水産学会論文賞 吉崎悟朗
 その他、学会の優秀発表賞、奨励賞等 21 件

【領域ホームページ】

<http://www.nibb.ac.jp/gamete-stem-cell/>
 研究組織とともに、新聞報道された研究成果に関する一般向けの解説、若手海外派遣の報告、研究集会に関する情報等を掲載し、本領域の研究成果や活動を広く周知することに努めた。

【和文総説集】

細胞工学 Vol.29 No.7 2010年 7月号
 特集 配偶子幹細胞-世代をつなぐキープレーヤーの正体と可能性 (監修: 吉田松生)
 2010年 06月 22日 発行
 執筆: 吉田松生、浅岡美保、林良樹/小林 悟/中藤博志、北舘 祐/吉田松生、佐田亜衣子/相賀裕美子、中村修平/小林佳代/西村俊哉/田中 実、小林一也/松本 緑、仁木雄三、李 知英/篠原隆司、小川毅彦、吉崎悟朗/奥津智之/竹内 裕/市川真幸

【領域主催国際シンポジウム】

“Germline -Specification, Sex, and Stem Cells-”
 日時 2012年 7月 17日 (火) - 21日 (土)
 場所 岡崎コンファレンスセンター
 共催 基礎生物学研究所 第58回/60回 NIBB コンファレンス
 Organizers:

Robert E Braun (The Jackson Laboratory, USA)
 Mark Van Doren (Johns Hopkins University School of Medicine)
 小林 悟、吉田松生

Speakers :

Ruth Lehmann (New York Univ.) David C Page (Whitehead) Dirk G de Rooij (Utrecht Univ.)
 Allan C Spradling (Carnegie) Robert E Braun (Jackson Lab) Mark Van Doren (Johns Hopkins)
 Jae Yong Han (Seoul National Univ.) 小林一也、小林 悟 Peter Koopman (Univ. Queensland)
 熊野 岳 (大阪大) 松居靖久 (東北大) Erika Matunis (Johns Hopkins) 中村 輝 (理研)
 Phillip A Newmark (Univ. Illinois) 仁木雄三、小川毅彦 Kyle E Orwig (Univ. Pittsburgh)
 相賀裕美子 齋藤通紀 (京都市大) Geraldine Seydoux (Johns Hopkins) 篠原隆司 (京都市大)
 Benjamin D Simons (Univ. Cambridge) 田中 実 (基生研) 吉田松生 吉崎悟朗



Home お知らせ 研究組織 総括稿 計画研究 公募研究 研究成果 研究集会 連絡先

Headline News

2012.12.05 "JAK/STATシグナルのリガンドが正しく分布する仕組みの解明" 小林悟 (計画研究) らの業績が Faculty of 1000 に選ばれました。 >> 詳細

2012.09.10 "精子形成不全マウスの精巣組織から培養下での精子産生に成功!"



【領域主催 配偶子制御シンポジウム】

- 第1回：“配偶子幹細胞制御に関する研究の新展開” 平成21年9月17日 日本動物学会第80回静岡大会(静岡)
第2回：“Gamete stem cell” 平成22年6月21日 日本発生生物学会第43回大会(京都)
第3回：“精子形成研究のあらたなるフロンティア：幹細胞から精子の品質まで” 平成22年11月12日
第55回日本生殖医学会総会・学術講演会(徳島)
第4回：“精原幹細胞：基礎から応用まで” 平成23年9月17日 第104回日本繁殖生物学会大会(岩手)
第5回：“Germ cells: Towards generating totipotency” 平成23年9月21日 第84回日本生化学会大会(京都)
第6回：“Intrinsic and extrinsic control of stem cell systems” 平成24年5月30日
日本発生生物学会第45回大会 第64回日本細胞生物学会 合同大会(兵庫)
第7回：“精子幹細胞のバイオロジーとその応用” 平成24年8月30日
第30回日本受精着床学会総会・学術講演会(大阪)

【技術講習会など】

精子凍結・人工授精トレーニングコース

主催：基礎生物学研究所(NIBB) 生物機能解析センター光学解析室、バイオリソース研究室(NBRP-Medaka)

共催：新学術領域研究「配偶子幹細胞制御機構」、大学連携バイオバックアッププロジェクト(IBBP)

2012年8月9-10日 愛知県岡崎市

サマースクール2010 生命機能分子から生命システムの全体像に迫るー環境のセンシングと配偶子制御ー

主催：岡崎統合バイオサイエンスセンター 総合研究大学院大学「統合生命科学教育プログラム」

共催：新学術領域研究「配偶子幹細胞制御機構」

2010年8月4-5日 愛知県岡崎市

【報道発表、その他アウトリーチ活動】

- 研究成果のプレス発表を精力的におこなった結果、新聞(計148件)やテレビその他メディア(計14件)により本研究領域における顕著な研究成果が報道された。
- 高校・中学校授業/講演会(計6校16件、講師：小林 悟、吉田松生、小林一也)を通して、のべ600人程度の生徒に対して当該研究分野の魅力や研究成果を平易に解説した。
- 市民講演会(計19件)や基礎生物学研究所の一般公開(1件)を積極的に利用し、のべ4500人に対し、本研究領域の研究成果を紹介した。

10. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

本研究領域は、当該学問分野および関連分野に対して、大きな貢献をすることが出来た。すでに記した内容の繰り返しとなるが、本領域のもたらした特に強いインパクトや重要な波及効果を箇条書きに記す。

●研究者コミュニティに対するインパクト

- ① 異なるコミュニティに分かれていた研究者が、「配偶子幹細胞(GSC)」や「GSC/ニッチ・システム」という共通の研究対象のもとに集結して、新しい研究領域を創成した。
- ② ショウジョウバエとマウスをはじめ、異なる動物種の GSC/ニッチ・システムを本格的に比較して研究する研究領域を、世界にさきがけて生み出した。
- ③ 次世代の「配偶子幹細胞」研究を担う研究者が育つ基盤を作った。

●GSC/ニッチ・システム研究、および幹細胞研究全般に与えた、基礎生物学的インパクト

- ④ 複数の動物種の GSC/ニッチ・システムの実体を解明し、動物種を越えた共通性と、動物種ごとに異なる特徴を明らかにした。
- ⑤ 種ごとに特徴的な生殖戦略を生み出す GSC/ニッチ・システムの特徴的な制御を解析する共通の基盤を確立した。
- ⑥ GSC で見出された共通性は、広く組織幹細胞に共通することがわかり、幹細胞研究全般に強いインパクトを与えた。2010 年ころより加速している、組織幹細胞のパラダイム転換の原動力の一つとなった。

●GSC/ニッチ・システムを応用した研究、技術開発に与えたインパクト

- ⑦ マウスにおいて、in vitro 器官培養で機能的精子を作ることに成功し、不妊治療に対する全く新しいアプローチを提案した。
- ⑧ 魚類において、凍結した生殖腺細胞を近縁種に移植することによって、生存個体に全く依存せずに個体を復元する、全く新しい遺伝資源保存のストラテジーを確立した。