

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22132001

研究課題名（和文）「性差構築の分子基盤」の領域運営と支援活動

研究課題名（英文）"Molecular mechanisms for establishment of sex differences"

研究代表者

諸橋 憲一郎 (Morohashi, Ken-ichirou)

九州大学・医学（系）研究科（研究院）・主幹教授

研究者番号：30183114

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 29,100,000円

研究成果の概要（和文）：総括班は「性差構築の分子基盤」の研究推進を支援し、その成果を広く社会に発信するための活動を行った。その目的達成に向け、総括班には集会担当、若手支援担当、広報担当、評価担当、技術担当、実験動物担当を配置した。集会担当と若手支援担当ならびに評価担当は領域会議や若手シンポジウムを通じ、領域研究の進展状況の確認ならびに共同研究の推進に努力した。広報担当はホームページを通じ、研究成果を発信、また集会担当との協力のもとに市民公開講座を開催し、成果の公表に務めた。技術担当と実験動物担当は、特に次世代シーケンサーによるデータ収集とその解析、マウスやメダカ遺伝子改変動物を用いた実験の支援を行った。

研究成果の概要（英文）：General affairs of the research group, 'Molecular Mechanisms of Sex Differences', have made efforts to support the research group to achieve their aims and distribute the outcomes widely to the public. Thus, we disposed persons in charge of 'meetings', 'supports of young scientists', 'publicity', 'evaluation', 'experimental technics' and 'experimental animals'. The persons in charge of 'meetings', 'supports of young scientists,' and 'evaluation' evaluated our research progress and promoted collaborations through holding meetings of this grant group and those planned by young scientists. The persons in charge of 'publicity' distributed the research outcomes through the home page. Also, lectures open to the public were hold. The persons in charge of 'experimental technics' and 'experimental animals' supported the members of this grant group through analysis with next generation sequencer and genetically modified animals.

研究分野：分子生物学、内分泌学

キーワード：遺伝子 細胞・組織 脳・神経 発生・分化 臨床

1. 研究開始当初の背景

本領域は平成 22 年度より発足し、領域の発足と同時に総括班活動を開始した。総括班は研究代表者 1 名、研究分担者 3 名、連携研究者 7 名 (計画研究に参画していない評価担当者 3 名を含む) によって構築した。領域の立ち上げに向けて、十数回におよぶ会議にはほぼ全員が参加し、本領域研究の目的と推進計画を議論してきた。従って、総括班の全ての構成員は、総括班活動の内容と基本理念を共有しており、「性差構築の分子基盤」の解明に向けた領域研究の推進体制は、万全の状態であった。

2. 研究の目的

本領域研究では、「性差構築の分子基盤」の解明に向けた新たな学術領域の確立を目指した。このために、分子生物学、発生学、基礎・臨床医学、畜水産学、情報生物学などの多様な分野の研究者が結集し、性差構築の分子基盤を、その要諦である遺伝的制御系と内分泌制御系の観点から解析してきた。総括班は、以下の領域運営活動と研究支援活動を通じ、本領域研究の目的達成に向けた活動を行った。

3. 研究の方法

領域運営

集会担当：領域会議の開催により、研究の進捗状況と成果の共有を図り、共同研究の一層の促進をはかる。

若手支援担当：初年度、3 年度、最終年度に、領域内外の研究者による研究会を開催し、性差を基軸とする研究者コミュニティを形成する。研究会の開催にあたっては領域内外の若手研究者を育成するとの視点に立ち、研究会のプログラム作成から演者の選定など全てを若手の自主性に任せた運営とする。

広報担当：ホームページを開設し、本領域研究の活動と成果および性関連研究の重要性を社会に向けて発信するとともに、集会担当とともに市民公開進歩事務を開催する。
評価担当：計画研究に参画していない 3 名の連携研究者が、領域会議や公開研究会において本領域研究の運営と成果を評価する。必要に応じて、本領域研究の改善に向けた提言を行う。

研究支援

技術担当：九州大学との連携のもと、次世代シーケンサーを使用する研究を支援する。また、データ解析とデータの共有化システムを構築し、領域内の協力体制を整える。

実験リソース担当：領域研究を推進する上で必要な遺伝子改変マウスとメダカ系統を作成・維持し、領域内の研究者に提供する。同時に、遺伝子改変動物の解析に必要なツールの提供や解析技術の提供を通じ、領域としての協力体制の基盤を強化する。

4. 研究成果

領域運営

集会担当、若手支援担当、広報担当による運営成果を記す。

(1) 2010 年 8 月、ホームページを公開

(2) 2010 年 8 月、第 1 回領域会議 (福岡)

本領域研究の採択を受け、計画研究代表者を中心とする領域会議を開催した。会議では本領域の研究の目的を再確認するとともに、総括班活動における各自の分担などについて議論した。

(3) 2010 年 9 月、第 2 回領域会議、若手シンポジウムを開催 (葉山)

公募研究の申請に先立ち、第 1 回領域会議を若手シンポジウムと連続で開催し、領域会議を公開とした。計画研究関係者に加え、多くの若い研究者が参加した。

(4) 2010 年 9 月、第 3 回領域会議 (唐津)

(5) 2011 年 9 月、市民公開シンポジウム「性の不思議-女と男-」を日本動物学会、札幌市男女共同参画センターと共同開催 (札幌)

本研究領域の黒岩麻里准教授 (北海道大学)、大久保範聡准教授 (東京大学)、田中実准教授 (基礎生物学研究所)、菊水健史教授 (麻布大学) を中心に、高間大介氏 (NHK プロデューサー)、杉野法広教授 (山口大学)、坂元志歩氏 (サイエンスライター) をゲストスピーカーに迎え市民公開シンポジウムを開催した。高間大介氏 (NHK プロデューサー) と坂元志歩氏 (サイエンスライター) は NHK で放映された「女と男」の作製中心メンバーで本領域の研究者が作成に協力したことで、本シンポジウムに参加してくれた。シンポジウムでは「女と男」の映像をふんだんに使って話が進められ、好評を博した。



性と男
WOMAN and MAN
最新科学が読み解く性

市民公開シンポジウム
性の不思議-女と男- 参加申込み不要、参加費無料
日時：2013 年 12 月 21 日 (土) 15 時～17 時 30 分
場所：九州大学病院キャンパス コラボ・ステーション 1 2 階視聴覚ホール
(福岡市東区馬出 3-1-1) 最寄り駅：地下鉄箱崎線 馬出九大病院前駅
キャンパスマップは下記 URL を参照してください
<https://www.kyushu-u.ac.jp/access/map/hospital/hospital.pdf>
主催：文部科学省 新学術領域研究「性差構築の分子基盤」
連携者：田中実 (九州大学 教授)、黒岩麻里 (北海道大学 准教授)、大久保 範聡 (東京大学 准教授)、田中実 (基礎生物学研究所 准教授)、菊水 健史 (麻布大学 教授)、綿方 聡 (浜松医科大学 教授)
お問い合わせ先：新学術領域研究「性差構築の分子基盤」
ホームページ <http://www.seisa.med.kyushu-u.ac.jp/>
メールアドレス fushigi@coel.med.kyushu-u.ac.jp

(6) 2012年1月、第1回研究会「ステロイド産生とその機能」を開催(福岡)

本研究領域ではない分泌制御の主体となる性ステロイドホルモンを研究対象にする研究者も多い。そこで、当時話題となった新たな性ステロイド合成経路や新たなステロイドホルモンについて領域外の研究者を招き、議論する場を設けた。

(7) 2012年10月、第4回領域会議と第2回若手シンポジウムを連続開催(和歌山)

(8) 2012年10月、第2回研究会「性差研究における大規模データ解析」を開催(福岡)

本領域では、特に次世代シーケンサーによる解析を支援業務の中心に据えてきた。領域が発足して2年が経過した段階で、すでにデータ解析が進んでいるグループと今後解析を行うグループが実験材料の調整法や具体的な解析法などについて議論した。

(9) 2013年9月、第5回領域会議(唐津)

(10) 2013年12月、市民公開シンポジウム「性の不思議-女と男-」(福岡)

前回の札幌で開催したシンポジウムは広く一般市民に公開したものであったが、比較的若い世代(高校生)の参加がなかった。そこで、前年度より、福岡県高校理科部会の先生方と計画をはじめた。例えば、シンポジウムを前に理科部会の先生方に内容を伝えるためのセミナーを行い、シンポジウムについての理解を深めてもらうことで、まず先生方にシンポジウムに参加することの価値を認識してもらった。そのような経過の元に福岡での開催にこぎつけた。シンポジウムの会場は主に福岡県下の高校生で満員となり、また熱心にメモを取る姿や思いもよらない質問など、講師にとって非常に印象的な公開シンポジウムとなった。

(11) 2014年2月、ワークショップ「よく分かる次世代シーケンサー解析～最先端トランスクリプトーム解析～」を後援(福岡)

本研究領域の計画研究代表者である須山らが主催したワークショップで、本領域が後援を行った。全国から多数の参加者があり、関心の高さがうかがわれた。また、領域内の若い研究者も多数参加した。

(12) 2014年2月、第6回領域会議(浜松)

(13) 2014年12月、第3回若手シンポジウム(熱海)

本領域では最後の公式な行事となるシンポジウムが若手主催で開催された。これまでと同様、プログラムは全て領域の若手によって決定された。このシンポジウムには中国からの演者を招待していたため、公用語は英語であったが、質疑応答も活発に行われた。

研究支援

技術担当と実験リソース担当は本領域の研究支援を行った。次世代シーケンサーならびにその解析については、トランスクリプトーム解析、メチローム解析、ChIP-sequence

解析など合計25プロジェクト、187サンプルを処理し、データ解析を支援した。

また、実験動物関連では各種遺伝子改変動物の提供19件、プラスミドの提供19件、組織の提供2件、実験手技のサポート2件の支援を行った。

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268件)

Nishimura T, Sato T, Yamamoto Y, Watakabe I, Ohkawa Y, Suyama M, Kobayashi S, *Tanaka M

foxl3 is a germ cell-intrinsic factor involved in sperm-egg fate decision in medaka

Science, 2015. in press

Baba T, Otake H, Sato T, Miyabayashi K, Shishido Y, Wang CY, Shima Y, Kimura H, Yagi M, Ishihara Y, Hino S, Ogawa H, Nakao M, Yamazaki T, Kang D, Ohkawa Y, Suyama M, Chung BC, *Morohashi K.

Glycolytic genes are targets of the nuclear receptor Ad4BP/SF-1

Nature Commun 5, 3634, 2014.

Suzuki K, Numata T, Suzuki H, Raga DD, Iplana L, Yokoyama C, Matsushita S, Hamada M, Nakagata N, Nishinakamura R, Kume S, Takahashi S, *Yamada G.

Sexually dimorphic expression of *Mafb* regulates masculinization of the embryonic urethral formation.

Proc Natl Acad Sci USA 111, 16407-16412, 2014.

Ubuka T, Haraguchi S, Tobari Y, Narihiro M, Ishikawa K, Hayashi T, Harada N, *Tsutsui K.

Hypothalamic inhibition of socio-sexual behaviour by increasing neuroestrogen synthesis.

Nat Commun 5, Article number 3061, 2014.

Shima Y, Miyabayashi K, Haraguchi S, Arakawa T, Otake H, Baba T, T Matsuzaki S, Shishido Y, Akiyama H, Tachibana T, Tsutsui K, *Morohashi K.

Contribution of Leydig and Sertoli cells to testosterone production in mouse fetal testes

Mol Endocrinol 27, 63-73, 2013.

Villacorte M, Suzuki K, Hirasawa A, Ohkawa Y, Suyama M, Maruyama T, Aoki D, Ogino Y, Miyagawa S, Terabayashi T, Tomooka Y, Nakagata N, *Yamada G.

Beta-catenin signaling regulates *Foxa2* expression during endometrial hyperplasia formation.

Oncogene 32, 3477-3482, 2013.

Haraguchi S, Hara S, Ubuka T, Mita M, *Tsutsui

K.

Possible role of pineal allopregnanolone in Purkinje cell survival.

Proc Natl Acad Sci USA 109, 21110-21115, 2012.

Soneda S, Yazawa T, *Fukami M, Adachi M, Mizota M, Fujieda K, Miyamoto K, Ogata T

Proximal promoter of the cytochrome P450 oxidoreductase gene: identification of microdeletions involving the untranslated exon 1 and critical function of the SP1 binding site.

J Clin Endocrinol Metab 96, E1881-1887, 2011.

Yoshimoto S, *Ito M

A ZZ/ZW-type sex determination in *Xenopus laevis*.

FEBS J 278, 1020-1026, 2011.

Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, *Ogata T.

The IG-DMR and the *MEG3*-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers.

PLoS Genet 6, e1000992, 2010.

Nakamura S, Kobayashi K, Nishimura T, Higashijima S, *Tanaka M.

Identification of germline stem cells in the ovary of the teleost medaka.

Science 328, 1561-1563, 2010.

〔学会発表〕(計 103 件) 国際学会の招待講演のみを記載

PAS/ASPR (Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research) 2014.

(Plenary Lecture)

May 3-6, 2014, Vancouver, Canada.

Genetics of DSD (Disorders of sex development).

Tsutomu Ogata

The 17th International Congress of Comparative Endocrinology

July 15-19, 2013, Barcelona, Spain.

Bargmann-Scharrer Lectureship Award

Breakthrough in neuroendocrinology by discovering novel neuropeptides and neurosteroids.

Kazuyoshi Tsutsui

マックスプランク研究所招待セミナー

2012.02.20, Goettingen, ドイツ

The "hunt" for sexual dimorphism and coordinated caudal embryonic development.

Gen Yamada

9th International Symposium on Reproductive Physiology of Fish (**Plenary Lecture**)

“Ovarian Structure that support reproductive cycle – Germline stem cells and their niche structure in ovary” August 9-14 2011, Cochin, India.

Minoru Tanaka

NASCE (North American Society for Comparative Endocrinology) 2011, July 13-15, 2011, Ann Arbor, USA

Opposite roles of *DMRT1* and its W-linked paralogue, *DM-W*, in the ZZ/ZW-type sex-determination in *Xenopus laevis*.

Michihiko Ito, Shin Yoshimoto, Shuji Mawaribuchi, Nozomi Ikeda, Kazuko Fujitani, Kei Tamura, Nobuhiko Takamatsu

Gordon Research Conference, 2010 Reproductive Tract Biology

Aug 15-19, 2010, Andover, Andover, New Hampshire, USA

Keynote Lecture/Invited

Molecular and Cellular Mechanisms of Testis Differentiation

Ken-ichirou Morohashi

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 1 件)

名称：魚類の生殖細胞の性決定方法、性別方法、被検物質の性分化の攪乱作用の評価方法、生殖細胞、魚類個体、配偶子、及び培養細胞

発明者：西村俊哉、田中実

権利者：自然科学研究機構

種類：特許

番号：特願 JP2014-241331

出願年月日：2014 年 11 月 28 日

国内外の別：国内

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.seisa.med.kyushu-u.ac.jp/>

(1)研究代表者

諸橋 憲一郎 (MOROHASHI, Ken-ichirou)
九州大学・大学院医学研究院・主幹教授
研究者番号：30183114

(2)研究分担者

緒方 勤 (OGATA, Tsutomu)
浜松医科大学・医学部・教授
研究者番号：40169173

山田 源 (YAMADA, Gen)
和歌山県立医科大学・先端医学研究所・
教授
研究者番号：80174712

田中 実 (TANAKA, Minoru)
基礎生物学研究所・生殖遺伝学研究室・
准教授
研究者番号：80202175

(3)連携研究者

伊藤 道彦 (ITO, Michihiko)
北里大学・理学部・准教授
研究者番号：90240994

須山 幹太 (SUYAMA, Mikita)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：70452365

武山 健一 (TAKEYAMA, Kenichi)
東京大学・分子細胞生物学研究所・准教授
研究者番号：30323570
(平成24年8月末辞任)

筒井 和義 (TSUTSUI, Kazuyoshi)
早稲田大学・教育・総合科学学術院・教授
研究者番号：20163842

長濱 嘉孝 (NAGAHAMA, Yoshitaka)
愛媛大学・社会連携推進機構・教授
研究者番号：50113428

加藤 茂明 (KATO, Shigeaki)
東京大学・分子細胞生物学研究所・教授
研究者番号：60204468
(平成24年3月末辞任)

杉野 法広 (SUGINO, Norihiro)
山口大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：10263782

吉田 松生 (YOSHIDA, Shosei)
基礎生物学研究所・生殖細胞研究部門・教授
研究者番号：60294138
(平成24年4月参画)