

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H05761

研究課題名（和文）臓器形成期までの生体内情報取得と生理的Ex vivo culture法の確立

研究課題名（英文）Analysis of early post-implantation development and establishment of physiological ex vivo culture method in primate

研究代表者

中村 友紀 (Nakamura, Tomonori)

京都大学・白眉センター・特定准教授

研究者番号：90648429

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 29,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究計画では、カニクイザルを用いた着床直後の霊長類特異的な発生現象に着目した。まずは出現する全細胞種の同定を目指しE15-E23における胚を用いたscRNA-seqを行った。その際scRNA-seqに内包される「次元の呪い」という問題を解決するアルゴリズムRECODEを開発した。そしてE17-E19において胚の発生ステージが大きく変わることで、さらには同時期のマウスには存在しないEXMC、AmEctoの特徴を明らかにした。またX染色体の不活化様式が、マウスとは異なることも見出した。さらにサルESCからの生殖細胞系譜がどういった系譜を辿るか調べたところ、AmEctoを経由することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの流産の多くが初期に起こると言われているが、ヒトの着床直後の胚発生はなぞに包まれている。また多能性幹細胞を用いた再生医療/創薬研究も大きな期待を寄せられているが、霊長類多能性幹細胞の実態は未知な部分が多い。本研究結果は、大きな期待を寄せられている今後のヒト胚発生研究や臨床応用研究、さらには多能性幹細胞研究のための重要な参照データとなり、今後の研究発展を支える基盤となるものである。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we focused on primate-specific developmental phenomena immediately after implantation using cynomolgus macaques. First, we performed scRNA-seq on embryos at E15-E23 to identify all cell types emerging during early post-implantation. To this end, we developed an algorithm, RECODE, to solve the "curse of dimensionality" problem inherent in scRNA-seq. We found that the developmental stages of embryos change significantly between E17 and E19, and the characters of EXMC and AmEcto, which are not present in mice of the same age. We also found that the differences of inactivation mechanisms of the X chromosome between mice and the monkeys. Furthermore, we investigated the germline lineage induction from primate ESCs and found that the lineage is via AmEcto.

研究分野：霊長類発生学

キーワード：霊長類 発生学 scRNA-seq

## 1. 研究開始当初の背景

ヒト胚発生において着床直後は、ダイナミックな形態変化を伴いながら原腸陥入や臓器原基形成など“個”の起始に関わる重要な生命現象を開始させる時期である。しかしこの時期は母体が妊娠に気付かない時期であるため、技術的・倫理的にヒトの着床期胚を得ることができない。一方、哺乳類の胚発生は主にマウスを用いて研究され、その飼育の容易さや短い世代時間、多産に加え、発生メカニズム解明に必須である発生工学・遺伝子改変技術が早くから利用可能であったことから、数多くの著名な成果を上げてきた。しかし、哺乳類には高い保存性を示す発生の素過程があるにも関わらず、ヒトとマウスでは着床直後の胚に大きな種差が認められる。また、進化的により近縁な非ヒト霊長類においても、長い世代時間と妊娠期間、少ない産子数、飼育に掛かる多大な労力/時間/コスト、更には着床後胚の採取に高度な生殖補助医療技術が必要であることなど、包括的研究へのハードルは極めて高い。以上の事由により、霊長類着床後胚の発生研究は長きにわたり停滞し、分子メカニズムはほぼブラックボックスのままであった。

## 2. 研究の目的

本研究計画の目的は、**学術変革研究領域 B「霊長類発生学」**の目標である非ヒト霊長類を用いた着床後胚の発生学研究基盤構築のうち、試料採取の困難性に対する回避策の提供であり、大きく二つの基盤構築研究から成る。一つは着床後に出現する全細胞種における全遺伝子プロファイルの同定 (A01a)であり、他方は生体内胚発生を正確に再現した胚の”疑似着床”による試験管内胚発生モデルの構築(A01b)である。(A01a)では、臓器形成期までのカニクイザル胚に出現する全細胞種を single cell RNA-sequence 法(scRNA-seq)により同定し、同時に主要マーカー遺伝子の発現部位を in situ sequence のような多色同時染色可能な技術を用いて取得する。これらのデータを経時的に取得し、照合することで 4D transcriptome atlas の構築を目指す。(A01b)試験管内胚発生モデルの構築では、成功率の極めて低い既存の胚培養法を、胚周囲に生理的な環境を再現することで改良し、高効率な培養系を確立する。これにより未解明であった霊長類着床後胚発生機構の理解に大きな進展が期待されるとともに、今後の霊長類発生研究を大きく発展させる研究になると期待される。

## 3. 研究の方法

### A01a: 情報基盤の構築

研究代表者らは以前、独自に開発した scRNA-seq 法である SC3-seq と免疫染色法を用いて、カニクイザルの着床後胚から遺伝子発現解析を行い、胚胎外組織に加え着床期胚における多能性細胞(Epiblast; EPI)の変遷と始原生殖細胞(Primordial Germ Cell; PGC)の特徴を明らかにした(N.A.R., 2015, Nature 2016, DevCell 2016, SciData 2017)。しかし、SC3-seq は手作業で細胞を採取すること、また免疫染色法では同時染色可能な遺伝子数が少ないことから、複雑さを急激に増す着床後胚には捉えられない細胞種が存在していた。さらに scRNA-seq データには「次元の呪い」という、高次元観測データのノイズ蓄積により、クラスタリングなどの細胞類似性解析の時にデータ構造を歪めてしまうという数値解析上の問題が存在していた。結果として、胚発生にみられる希少な細胞種の存在や連続的な形質変容を伴う分化過程が、正確に表現できていなかった。これらの問題点を解消するため本研究では、カニクイザル胚を経時的に採取し、10X Genomics 社の scRNA-seq を用いて一度に数千細胞を解析し、多色同時染色が可能な in situ sequence により胚全体を観

察する。そして純粋数学者の井元氏（京都大学）と協力し次元の呪いを回避する新たな数値解析手法を開発する。これらを統合し、出現する全細胞種の位置情報と遺伝子発現プロファイル情報を包含する4D Transcriptome Atlasを構築することで、胚発生途中に出現する全細胞種の同定と経時的な細胞の変遷解明をする（図1）。

### A01b; 試験管内胚発生モデル基盤の構築

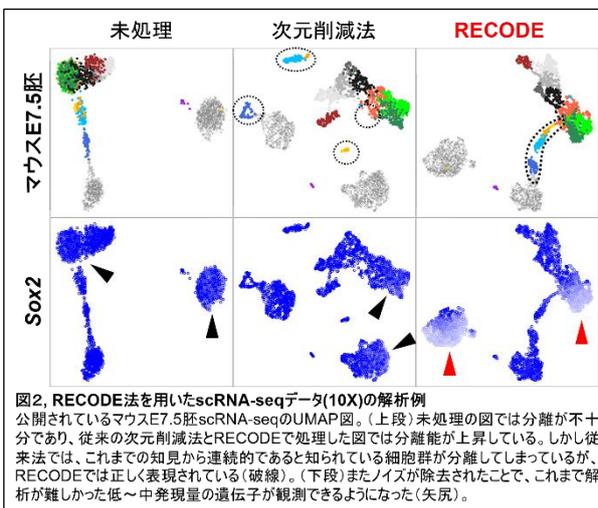
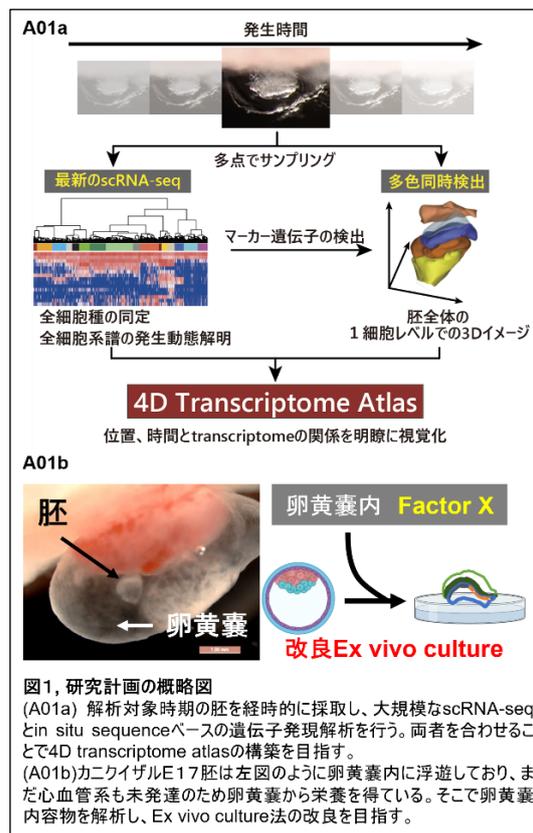
試験管内胚発生モデル(Ex vivo culture 法)とは、胚を培養皿上へ”疑似着床”させ更なる発生を促す培養系のことである。これまでヒトやカニクイザルを用いた胚培養法の報告がなされ、一部の胚で着床後胚における形態学的な特徴が観察された。しかしヒトでは Warnock 14-days rule という倫理規範により 14 日までの培養にとどまっている。一方カニクイザルでは、最長受精後 20 日(days post fertilization, d.p.f)まで培養できたという報告

であったが、20d.p.fまでの生存率は2%程度、形態も14~15d.p.f胚程度であり明らかな発生遅延が認められた(Ma et al, 2019, Science; Niu et al, 2019, Science, etc.)。また子宮内での発生情報の不足から適切な評価がなされておらず、残念ながら包括的研究に資する培養系ではなかった。このような低い生存率と発生遅延は培養条件が適していないと推察できることから、胚が要求する栄養素を供給すれば培養条件の改善が可能であると考えた。では胚の栄養はどこから供給されるか？心拍や臍帯用構造が確認されるのは E23 以降であることから、胚は血液ではなく周囲の黄囊液から栄養を得ていると考えられる。このことから、卵黄囊に存在する栄養素を調べることで培養条件が改善できると期待される。そして最終的には、4D transcriptome atlas との直接比較をすることで適切な評価を行う（図1）。

## 4. 研究成果

### (1) “RECODE”による scRNA-seq における「次元の呪い」の解消

ノイズは全ての観測データに内包されるが、transcriptome のような高次元観測データでは次元数に伴ってノイズの”蓄積”が起こり、正しい解析が阻まれる。このような高次元データの負の影響を「次元の呪い」という。これまでも scRNA-seq 解析における次元の呪いは認識されないままにある程度回避されてきたが、それらは主に使用する遺伝子数(次元)を削ることにより達成されてきた。しかし情報を欠落させているため、形質が類似した条件や細胞分化といったデータでは連続性の欠如など重大な欠陥が見られた。本研究計画では複雑な分化過程を正しく解析するため、scRNA-seq が

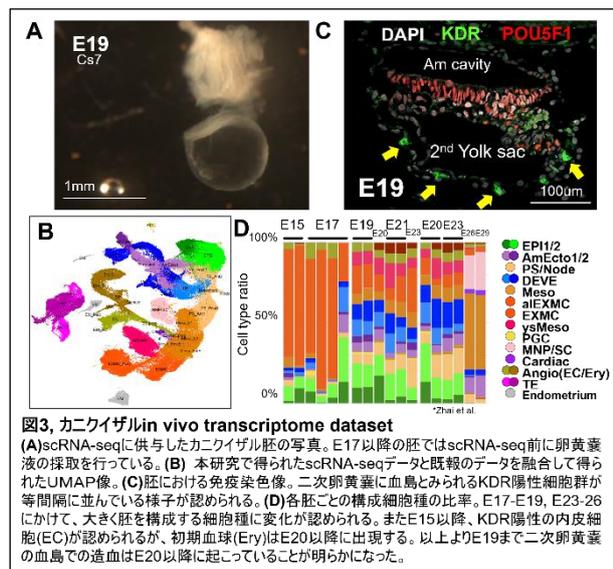


直面する次元の呪いを回避するアルゴリズム RECODE(Resolution of the curse of dimensionality)を開発した(Life Sci Alliance 2022)。この解析手法は高次元統計学の知見を使用することで、scRNA-seq 内のノイズのみを削減することに成功している。これにより次元削減なく正しい発生過程を抽出できるようになった。更にノイズに埋もれて観測できなかった低〜中発現の遺伝子についても正確な発現量が得られるようになり、発現変動解析の精度も上昇した(図2)。

## (2) カニクイザル着床後胚の scRNA-seq 解析

人工授精胚を培養し、胚盤胞期まで発生した胚を仮親の子宮内へと移植した。そして目的の胎齢にて胚を採取し、卵黄囊液の採取と scRNA-seq データの取得を行った。そして最終的に E15~E23 まで 71,288 細胞のデータを得ることに成功した。次に既報の E26,29 カニクイザル胚 scRNA-seq データ(Zhai et al, 2022, Nature)とともに RECODE を用いてクラスタリング解析を行ったところ、E17—E19、E23—E26 の間で胚は大きく細胞構成比を変化させることが分かった。またこれと連動するように、多能性遺伝子を発現する EPI は E23 以降に消失することが分かった(投稿準備中、図3)。

マウスでは原腸陥入に伴って出現する胚胎外中胚葉/間葉系細胞(Extraembryonic mesoderm/mesenchyme; ExMeso/EXMC)が、霊長類では原腸陥入の前に準備されている。これらのことから scRNA-seq データから EXMC の出現パターンを解析したところ、卵黄囊側に位置するもの(Yolk Sac EXMC; ysEXMC)、幼弱な臍帯部位に位置するもの(Allantoic EXMC; alEXMC)、それ以外の少なくとも三種存在すること、そのうち ysEXMC は E15,17 の胚では見られず E19 以降に出現することが分かった。一方で胚は造血の準備も進めている。マウスでは ExMeso から二次卵黄囊膜が形成され、胎児造血はこの二次卵黄囊膜上で始まる。カニクイザル E19 胚の免疫染色から KDR 陽性の血島が二次卵黄囊膜上に規則的に現れることから、造血はマウス同様二次卵黄囊膜上の ExMeso/EXMC から開始されることが伺える。しかし、scRNA-seq データからは幼弱血管内皮様の細胞群の存在が、ysMeso が認められない E15 から確認できる。このことは霊長類の胎児造血がマウスとは異なる細胞を起源にする可能性を示唆している(図3)。現在、全細胞分化系譜の詳細な解析を進めている(投稿準備中)。



## (3) カニクイザル着床前後における X 染色体不活化動態の解明

さらにマウスとは異なる霊長類特異的な現象を解明するため、本研究ではカニクイザル胚の X 染色体不活化動態についても解析を行った。マウスでは着床直前に *Xist* が片方の X 染色体を凝集させることで不活化され、両アリル活性化型の *Xist* 欠損マウスは胎生期に死亡することが知られている。一方ヒトでは着床直前でも両 X 染色体が活性化型のままでありいつから不活化が起こるのか不明であった。これを明らかにするため我々は、カニクイザル着床前後の胚における X 染色体遺伝子と *XIST* の発現、さらに不活化に関連する複数のエピジェネティック状態を解析したところ、着床直前の胚盤胞期では *XIST* が両方の X 染色体上に分布するにも関わらず、ヒトと同様に両者とも活性化型だった。その後着床期の胚を調べたところ、E17 までにすべての細胞

で片方の X 染色体に H3K27me3 の集積が見られる不活性化型になることが分かった。次に *XIST* が発現しているにも関わらず活性化型を維持している胚盤胞期胚の状態を超解像顕微鏡で観察したところ、体細胞では不活性化 X 染色体に *XIST* が密に凝集しているのに対し、胚盤胞では X 染色体付近に散在し凝集している様子は認められなかった(図4)。以上のことから霊長類の X 染色体の不活化はマウスよりも遅く着床後約 1 週間ばかり、霊長類の X 染色体不活化には *XIST* の発現だけでなく、発現後の凝集体形成機構が必要であることが明らかになった(Science 2021)。

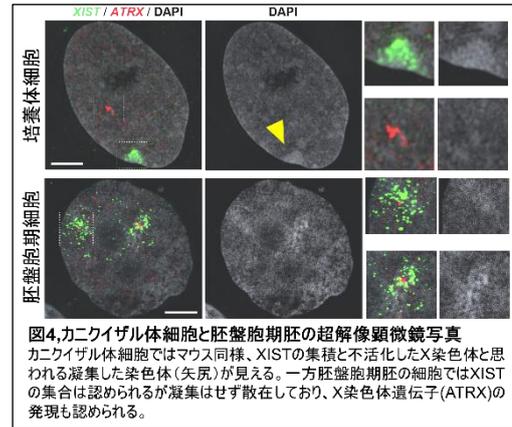


図4,カニクイザル体細胞と胚盤胞期胚の超解像顕微鏡写真  
カニクイザル体細胞ではマウス同様、*XIST*の集積と不活性化X染色体と思われる凝集した染色体(矢尻)が見える。一方胚盤胞期胚の細胞では*XIST*の集積は認められるが凝集はせず散在しており、X染色体遺伝子(ATRX)の発現も認められる。

#### (4) 霊長類 Primed 型多能性幹細胞の分化ポテンシャルの解明

scRNA-seq を用いた遺伝子発現解析は、進展の乏しかった霊長類初期発生の理解を目指す目的に加え、近年目覚ましい発展を遂げている多能性幹細胞(Pluripotent Stem Cells; PSC)を起点とした分化誘導系評価用の絶対的参照データという側面もある。我々はこれまでに、マウスと霊長類において PGC の分化様式に種差があることを見出している(Nature 2016, DevCell 2016)。マウスでは着床後、原腸陥入による中胚葉分化に伴い PGC が出現するのに対し、カニクイザル PGC は原腸陥入前の羊膜外胚葉(Amniotic Ectoderm; AmEcto)から出現する。しかし、ヒト PSC から誘導される霊長類 PGCLC (PGC Like-Cell)は一過的に原腸陥入様の中間体細胞を経ることで、効率よい PGCLC 誘導が可能になる(CellStemCell 2015)。これらのことから霊長類 PSC を起点とした PGCLC の分化系譜が、AmEcto を介した系譜なのか、それともマウス同様に原腸陥入に沿った系譜なのか、大きな論争の渦中にあった。そこで我々は、カニクイザル PGCLC 誘導過程における scRNA-seq データを取得し、PGCLC 細胞群を in vivo データへとマッピングしたところ、PGCLC は AmEcto から出現し day4 以降新たに生殖系譜へと分化しないことが明らかになった(図5)。さらに驚くべきことに、AmEcto へと分化した ESC は、その後 EXMC に似た形質へと分化転換する様子が観察された(図5)。以上のことから、霊長類では一度 AmEcto 様の形質を獲得したのちに生殖系譜へと分化することが明らかになった。さらに AmEcto 様の細胞は EXMC 様細胞へと分化転換することから、霊長類 PSC はマウスとは異なる分化ポテンシャルを有することが示唆された(投稿準備中)。

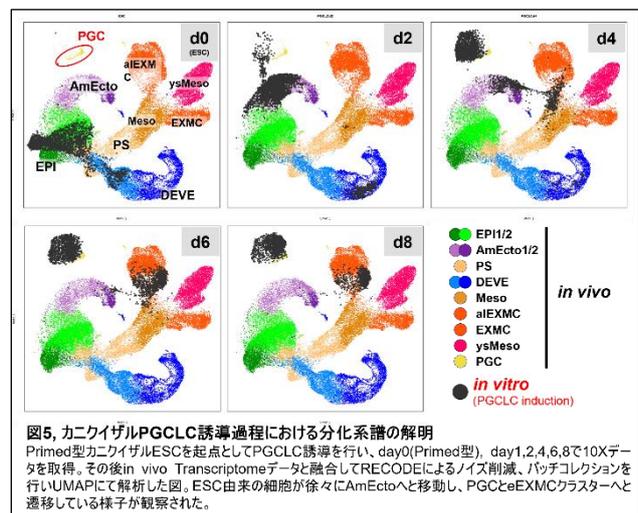


図5, カニクイザルPGCLC誘導過程における分化系譜の解明  
Primed型カニクイザルESCを起点としてPGCLC誘導を行い、day0(Primed型), day1,2,4,6,8で10Xデータを取得。その後in vivo Transcriptomeデータと融合してRECODEによるノイズ削減、バッチコレクションを行いUMAPにて解析した図。ESC由来の細胞が徐々にAmEctoへと移動し、PGCとEXMCクラスターへと遷移している様子が観察された。

領域研究開始後、国際情勢等の問題によりサル個体の価格が 5 倍に高騰した。これにより Ex vivo culture 法に供与する胚を準備できなかったため、4D transcriptome atlas 解析を始めとする in utero の胚発生情報の取得を優先した。今後の霊長類発生研究は PSC を用いた再構成胚培養系が主流になると考えられるが、PGCLC 誘導過程における分化転換など、霊長類 PSC には未知の能力がある。これらの解明には in utero 胚の発生情報が必須になると期待されることから、本研究の成果は今後の霊長類発生研究のマイルストーンになると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tsujihana Kojiro, Tanegashima Kosuke, Santo Yasuko, Yamada Hiroyuki, Akazawa Sota, Nakao Ryuta, Tominaga Keiko, Saito Risa, Nishito Yasumasa, Hata Ryu-ichiro, Nakamura Tomonori, Murai Iori, Kono Yuka, Sugawa Maho, Tanioka Miki, Egawa Gyohei, Doi Masao, Isa Tadashi, Kabashima Kenji, Hara Takahiko, Okamura Hitoshi	4. 巻 119
2. 論文標題 Circadian protection against bacterial skin infection by epidermal CXCL14-mediated innate immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2116027119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2116027119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imoto Yusuke, Nakamura Tomonori, Escolar Emerson G, Yoshiwaki Michio, Kojima Yoji, Yabuta Yukihiko, Katou Yoshitaka, Yamamoto Takuya, Hiraoka Yasuaki, Saitou Mitinori	4. 巻 5
2. 論文標題 Resolution of the curse of dimensionality in single-cell RNA sequencing data analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202201591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202201591	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gyobu Motani Sayuri, Yabuta Yukihiko, Mizuta Ken, Katou Yoshitaka, Okamoto Ikuhiro, Kawasaki Masanori, Kitamura Ayaka, Tsukiyama Tomoyuki, Iwatani Chizuru, Tsuchiya Hideaki, Tsujimura Taro, Yamamoto Takuya, Nakamura Tomonori, Saitou Mitinori	4. 巻 42
2. 論文標題 Induction of fetal meiotic oocytes from embryonic stem cells in cynomolgus monkeys	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e110815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2022112962	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizuta Ken, Katou Yoshitaka, Nakakita Baku, Kishine Aoi, Nosaka Yoshiaki, Saito Saki, Iwatani Chizuru, Tsuchiya Hideaki, Kawamoto Ikuo, Nakaya Masataka, Tsukiyama Tomoyuki, Nagano Masahiro, Kojima Yoji, Nakamura Tomonori, Yabuta Yukihiko, Horie Akihito, Mandai Masaki, Ohta Hiroshi, Saitou Mitinori	4. 巻 41
2. 論文標題 Ex vivo reconstitution of fetal oocyte development in humans and cynomolgus monkeys	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e110815c
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2022110815	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagai Hiroki, Tanoue Yuki, Nakamura Tomonori, Chan Christopher J. J., Yamada Shigehito, Saitou Mitinori, Fukuda Takaichi, Sheng Guojun	4. 巻 377
2. 論文標題 Mesothelial fusion mediates chorioallantoic membrane formation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 20210263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rstb.2021.0263	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokobayashi Shihori, Yabuta Yukihiro, Nakagawa Masato, Okita Keisuke, Hu Bo, Murase Yusuke, Nakamura Tomonori, Bourque Guillaume, Majewski Jacek, Yamamoto Takuya, Saitou Mitinori	4. 巻 37
2. 論文標題 Inherent genomic properties underlie the epigenomic heterogeneity of human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109909 ~ 109909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109909	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okamoto Ikuhiro, Nakamura Tomonori, Sasaki Kotaro, Yabuta Yukihiro, Iwatani Chizuru, Tsuchiya Hideaki, Nakamura Shin-ichiro, Ema Masatsugu, Yamamoto Takuya, Saitou Mitinori	4. 巻 374
2. 論文標題 The X chromosome dosage compensation program during the development of cynomolgus monkeys	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abd8887	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Tomonori, Fujiwara Kohei, Saitou Mitinori, Tsukiyama Tomoyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Non-human primates as a model for human development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1093 ~ 1103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2021.03.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikura Yukiko, Ohta Hiroshi, Sato Takuya, Murase Yusuke, Yabuta Yukihiro, Kojima Yoji, Yamashiro Chika, Nakamura Tomonori, Yamamoto Takuya, Ogawa Takehiko, Saitou Mitinori	4. 巻 28
2. 論文標題 In vitro reconstitution of the whole male germ-cell development from mouse pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 2167 ~ 2179.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2021.08.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohta Hiroshi, Yabuta Yukihiro, Kurimoto Kazuki, Nakamura Tomonori, Murase Yusuke, Yamamoto Takuya, Saitou Mitinori	4. 巻 104
2. 論文標題 Cyclosporin A and FGF signaling support the proliferation/survival of mouse primordial germ cell-like cells in vitro†	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 344 ~ 360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/ioaa195	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kojima Yoji, Yamashiro Chika, Murase Yusuke, Yabuta Yukihiro, Okamoto Ikuhiro, Iwatani Chizuru, Tsuchiya Hideaki, Nakaya Masataka, Tsukiyama Tomoyuki, Nakamura Tomonori, Yamamoto Takuya, Saitou Mitinori	4. 巻 4
2. 論文標題 GATA transcription factors, SOX17 and TFAP2C, drive the human germ-cell specification program	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202000974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202000974	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Io Shingo, Kabata Mio, Iemura Yoshiki, Semi Katsunori, Morone Nobuhiro, Minagawa Atsutaka, Wang Bo, Okamoto Ikuhiro, Nakamura Tomonori, Kojima Yoji, Iwatani Chizuru, Tsuchiya Hideaki, Kaswandy Belinda, Kondoh Eiji, Kaneko Shin, Woltjen Knut, Saitou Mitinori, Yamamoto Takuya, Mandai Masaki, Takashima Yasuhiro	4. 巻 ?
2. 論文標題 Capturing human trophoblast development with naive pluripotent stem cells in vitro	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 ?
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2021.03.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaoka So I., Nakaki Fumio, Miyauchi Hidetaka, Nosaka Yoshiaki, Ohta Hiroshi, Yabuta Yukihiro, Kurimoto Kazuki, Hayashi Katsuhiko, Nakamura Tomonori, Yamamoto Takuya, Saitou Mitinori	4. 巻 367
2. 論文標題 ZGLP1 is a determinant for the oogenic fate in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 eaaw4115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aaw4115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murase Yusuke, Yabuta Yukihiro, Ohta Hiroshi, Yamashiro Chika, Nakamura Tomonori, Yamamoto Takuya, Saitou Mitinori	4. 巻 39
2. 論文標題 Long term expansion with germline potential of human primordial germ cell like cells in vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 104929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2020104929	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 中村友紀
2. 発表標題 カニクイザルを用いた霊長類着床直後の胚発生研究
3. 学会等名 第76回日本人類学会、第38回日本霊長類学会、連合大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 中村友紀
2. 発表標題 “次元の呪い”からの解放 ~ シングルセル解析の真の力を解き放つ ~
3. 学会等名 新学術領域研究「配偶子インテグリティ」オンラインセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 Tomonori Nakamura
2. 発表標題 A comprehensive high-resolution transcriptomic profiling of primate embryogenesis just after implantation
3. 学会等名 第21回 武田科学振興財団生命科学シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Tomonori Nakamura
2. 発表標題 A developmental coordinate of three-germ layer differentiation in primates
3. 学会等名 第44回分子生物学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 中村友紀
2. 発表標題 シングルセル生物学 ～生命現象理解におけるパラダイムシフト～
3. 学会等名 京都大学学術情報メディアセンターセミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Tomonori Nakamura
2. 発表標題 High-resolution scRNA-seq analysis of primate embryogenesis by a novel noise reduction method, -RECODE-
3. 学会等名 International Joint Usage/Research Center-Young Researchers Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 中村友紀
2. 発表標題 非ヒト霊長類を用いた霊長類三胚葉分化動態の解明に向けて
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Tomonori Nakamura* , Yusuke Imoto, Yasuaki Hiraoka, Mitinori Saitou
2. 発表標題 霊長類特異的多能性状態の解明
3. 学会等名 第53回発生生物学会年会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Tomonori Nakamura
2. 発表標題 Identifying cells hidden by curse of dimensionality
3. 学会等名 The 1st ASHBi SignAC international workshop 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年～2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 観測ノイズ削減法の開発	発明者 井元祐介、中村友紀、平岡裕章、斎藤通紀	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-102852	取得年 2022年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

-

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岡本 郁弘  (Okamoto Ikuhiro)  (40648424)	京都大学・高等研究院・特定講師    (14301)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	土屋 英明  (Tsuchiya Hideaki)  (10378440)	滋賀医科大学・動物生命科学研究センター・技術専門職員   (14202)	
研究協力者	岩谷 千鶴  (Iwatani Chiduru)  (10464174)	滋賀医科大学・動物生命科学研究センター・特任助手   (14202)	
研究協力者	井元 佑介  (Imoto Yusuke)  (60793982)	京都大学・高等研究院・特定准教授   (14301)	
研究協力者	築山 智之  (Tsukiyama Tomoyuki)  (60612132)	滋賀医科大学・動物生命科学研究センター・特定准教授   (14202)	

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

## 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関