

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H06146

研究課題名(和文) エピゲノム編集による体細胞核移植法の改善

研究課題名(英文) Improvement of Somatic Cell Nuclear Transfer technology by Epigenome-editing

研究代表者

的場 章悟 (Matoba, Shogo)

国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソース研究センター・専任研究員

研究者番号：20585202

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 21,000,000円

研究成果の概要(和文)：体細胞クローンの効率改善および品質向上を目的として、マウスクローン胚のエピゲノム解析およびエピゲノム編集技術の開発を行った。まず、Xist KOドナー細胞の使用と、Kdm4dによるH3K9me3の除去、という方法を組み合わせた結果、クローンの効率を大幅に向上することに成功した。一方で、クローン胚ではH3K27me3によるゲノムインプリンティングが破綻していることを見出した。さらに、そのインプリント異常を示す遺伝子の一つであるSlc38a4が胎盤形成において重要な機能を担うことを明らかにした。以上のように、体細胞クローンの効率改善に成功し、胎盤異常を改善する候補因子を挙げることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

体細胞クローン法では、ドナーとなる生物と同じゲノム情報を持ったコピー生物(クローン)を作製できるため、貴重な遺伝子資源の保存や、絶滅危惧種の維持・繁殖、さらには再生医療にも貢献する可能性のある技術ですが、非常に効率が低く、運よく生まれた個体も胎盤異常などを伴います。本研究では、マウスをモデルとしてクローンの低効率を改善することに成功し、さらに、胎盤異常の原因候補因子を発見しました。

研究成果の概要(英文)：We performed epigenomic analysis of mouse cloned embryos to improve the efficiency and quality of somatic cell cloning by developing epigenome editing technologies. Firstly, a combination of the use of Xist KO donor cells and the removal of H3K9me3 by Kdm4d significantly improved the efficiency of mouse cloning. Next, comprehensive epigenome analyses revealed that genomic imprinting by H3K27me3 was completely lost in cloned embryos. Furthermore, we also revealed that one of the H3K27me3-imprint genes, Slc38a4, plays critical role in placental development. In summary, we successfully improved the efficiency of mouse cloning and identified candidate factors that might be responsible for placental abnormalities in clones.

研究分野：発生工学

キーワード：エピジェネティクス 体細胞クローン ゲノムインプリンティング 胎盤形成 アミノ酸輸送 H3K9me3
H3K27me3 Slc38a4

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

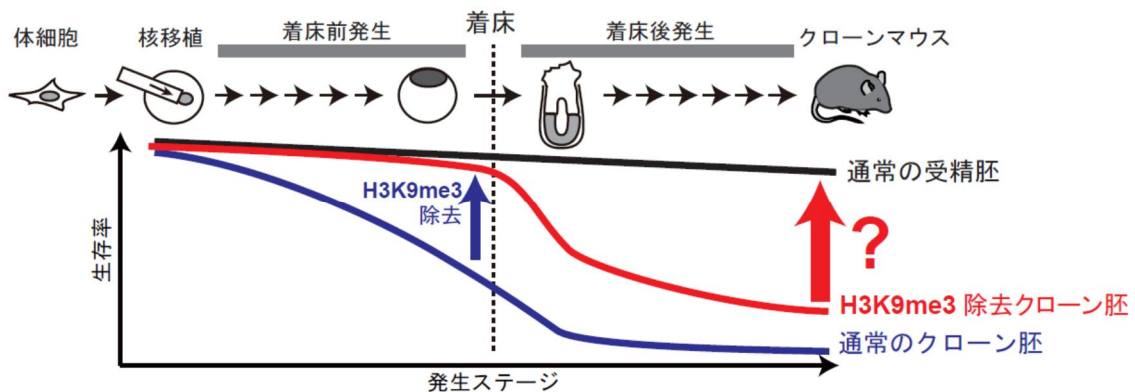
1. 研究開始当初の背景

哺乳類の卵子は、体細胞核移植法によって導入された体細胞核を、全能性を持つ受精卵の状態にまで初期化する能力がある。この能力を利用することで、ドナーとして使用した体細胞と同じゲノム配列情報を持つ「クローン」個体を作ることができる。体細胞核移植技術が大きな可能性を持つにも関わらず未だに実用化されていない理由のひとつに、クローン胚の発生効率が著しく低いことが挙げられる。例えばマウスの場合、半数以上のクローン胚は着床前に発生を停止し、さらに着床後も次々に発生異常を示して胎生期に致死となるため、最終的に出生に至るのは作製した胚のうち 1-3%程度にすぎない。さらに、無事に出生に至った個体においても、胎盤の過形成や生後直後死などの異常が見られるが、その原因はよくわかっていない。

最近申請者らは、ドナーの体細胞核に存在する何らかのエピジェネティック修飾が核移植後の効率的な初期化を阻害しており、これがクローン胚の発生効率が低い原因ではないかと考え、初期化を阻害する因子の同定を試みた。まず、2細胞期の受精胚とクローン胚のトランスクリプトームを比較し、クローン胚で初期化に抵抗性を示すゲノム領域を同定した。この初期化抵抗性ゲノム領域には体細胞においてヒストン H3 の 9 番目リジン残基トリメチル化 (H3K9me3) 修飾が特異的に集積していた。そこで、クローン胚でヒストン脱メチル化酵素の Kdm4 を強制発現させて H3K9me3 を除去した結果、初期化抵抗性ゲノム領域からの転写活性化が回復しただけでなく、クローン胚の着床前発生効率も受精卵と同レベルまで劇的に改善した。(Matoba et al., *Cell*, 2014; Chung* and Matoba* [co-first author] et al., *Cell Stem Cell*, 2015)

ただし、H3K9me3 を除去したクローン胚で回復するのは主に着床前の胚盤胞期までの発生であり、このようにして作製したクローン胚でも、着床後の発生停止や、胎盤過形成といった、クローン胚特有の表現型異常は修復されなかった (Matoba et al., *Cell*, 2014; 的場、未発表)。この結果は、クローン胚のゲノム上にはまだ、**着床後の発生異常の原因となる決定的なエピゲノム異常が存在すること**を強く示唆している。(図1)

図1. マウスクローン胚の発生過程における生存率



2. 研究の目的

以上のような背景をふまえ、本研究では、発生停止や胎盤過形成といった**着床後に起こるクローン胚特有の異常な表現型の原因となるエピゲノム異常を同定し、エピゲノム編集技術を用いることでこれを修復し、クローン個体の作出効率およびその品質を改善すること**を目的とする。

3. 研究の方法

これまでの申請者らの研究から、クローン胚の着床前の発生異常は、ドナー体細胞に存在する H3K9me3 が主たる原因であることを明らかにしている (Matoba et al., Cell, 2014; Chung* and Matoba* [co-first] et al., Cell Stem Cell, 2015)。さらに、着床後の発生異常の原因のひとつが Xist RNA の過剰発現であることを示している (Inoue et al., Science, 2010; Matoba et al., PNAS, 2011)。以上の二つの初期化異常については、それぞれヒストン脱メチル化酵素 (Kdm4) と Xist ノックアウト体細胞をドナーとして使うことで補正できる。そこで、まずはこの 2 つの異常を同時に補正した場合にクローン胚の発生効率がどの程度回復するかを判定する。

予備実験から、これらの二重補正によってもクローン胚の発生は完全には回復しないことを確認している。すなわち、クローン胚には未同定のエピゲノム異常が存在することを強く示唆している。そこで、上記のようにして作製した胚盤胞期クローン胚のトランスクリプトームおよびエピゲノムを受精胚のそれらと比較解析し、初期化異常が起きているゲノム領域を同定する。次に、ドナーの体細胞でもエピゲノム解析を行い、初期化前の段階では初期化異常領域にどのようなエピゲノム修飾が存在したか解析する。

以上のような体細胞の解析を複数のエピゲノム修飾に対して行い、これらの情報を統合することによって、核移植前の体細胞核が核移植後のクローン胚核にいたるまでの初期化過程において、どのようなエピゲノム変化が起きるのか、そしてその変化のうちどれが受精胚と比べて異常になるのか、さらには、その初期化異常の原因は体細胞核にどのような修飾として存在しているのか、を同定する。

最終的には、上記の解析によって見つけた初期化異常の原因となっているエピゲノム修飾の候補について、その修正・修復を試みる。

4. 研究成果

(1) H3K9me3 除去と Xist KO ドナーを組み合わせることで過去最高クローン効率を達成

これまでの申請者らの研究から、クローン胚の発生異常は、ドナー体細胞に存在するヒストン修飾の一種である H3K9me3、および核移植後の Xist 遺伝子の過剰発現が大きな原因であることを示している。まず、これら既知の 2 つの発生阻害因子を同時に取り除くことによりマウスのクローン胚がどの程度発生するかを検証した。通常のクローン胚の出生率は約 1-2% である。これが、1 因子の単独の除去をすると 8-9% 程度まで上昇したのに対し、2 因子を同時に除去すると出生率は相加的に上昇し最大で 24% にまで上昇した。この 24% という効率はこれまでマウスのクローンで報告されたなかで最高の驚くべき数値である。しかし、このように高い効率で発生するクローン胚でも、着床後に半数以上が発生を停止しており、さらに胎盤の過形成といった表現型はまったく改善されていなかったことから、クローン胚の発生を阻害する重要な因子がほかにも存在することが強く示唆された。(Matoba et al., Cell Stem Cell, 2018)

(2) クローン胚では H3K27me3 によるゲノムインプリンティングが破綻している

既知の二つの異常原因を回避して作ったクローン胚でも、着床直後からは異常な表現型を示すことから、着床前の胚盤胞期には既にその後の発生異常の原因となるエピゲノム異常が存在することが強く示された。そこで、上記のようにして作製した胚盤胞期クローン胚のトランスクリプトームおよびエピゲノムを解析し、初期化異常の同定を試みた。WGBS 法によってゲノムワイドな DNA のメチル化を解析した結果、クローン胚で特異的に起こる異常な DNA メチル化パターンを見出した。また、胚盤胞期のトランスクリプトーム解析からは、DNA メチル化依存的インプリント遺伝子も含めてほとんどの遺伝子発現が受精胚と同様である一方、最近新たに発見さ

れたヒストン修飾 (H3K27m3) 依存的なインプリント遺伝子が、クローン胚ではインプリント情報を失って両アレルから発現していることを発見した。実際に、微小スケールでの ChIP-seq 法を用いて着床前胚でのヒストン修飾 (H3K27me3) の分布をゲノムワイドに解析した結果、クローン胚では H3K27me3 によるインプリント情報が失われていることを確認した。さらに、パブリックなデータベースを用いて、様々な体細胞でのヒストン修飾を解析した結果、ドナー体細胞の時点でこのインプリント制御に関わるヒストン修飾 (母方アレルでの H3K27me3) が失われていることが明らかになった (図 2)。(Matoba et al., Cell Stem Cell, 2018)

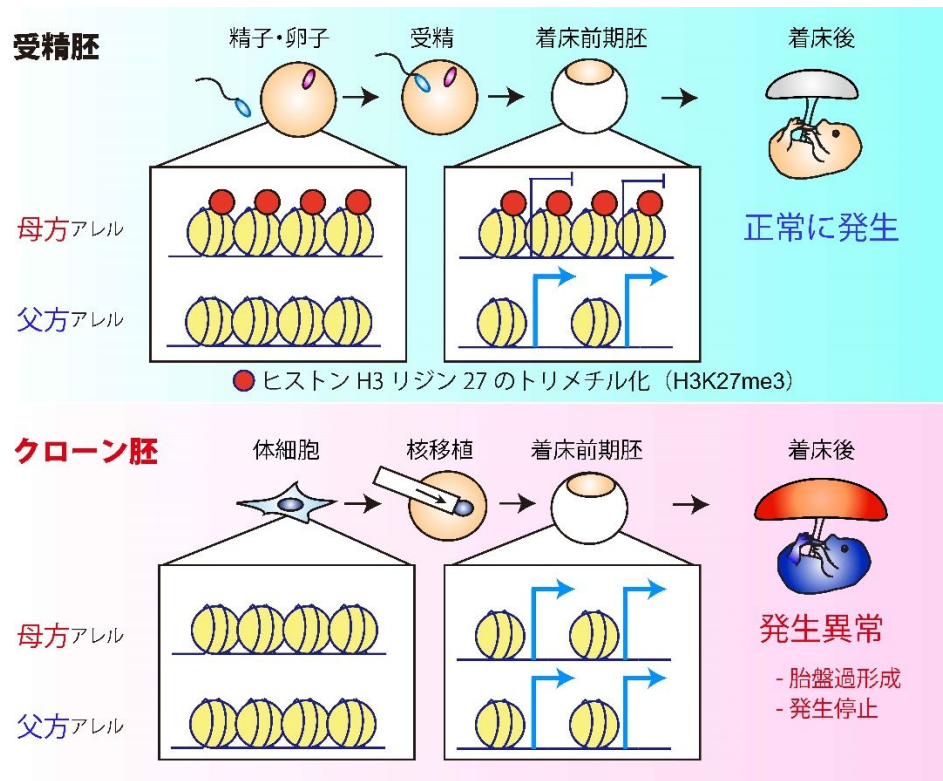


図 2 . クローン胚でみられたヒストン修飾 (H3K27me3) によるインプリント制御の破綻

(3) H3K27me3 依存的なインプリント遺伝子である Slc38a4 は胎盤形成に必須である

H3K27me3 依存的なインプリント遺伝子のなかには胎盤形成や着床後の発生にかかわる遺伝子が多く存在することから、おそらく、これらの遺伝子のインプリント制御が破綻して過剰に発現することがクローン胚でみられる着床後の発生異常の一つの原因なのではないかと考えられる。そこで、H3K27me3 依存的なインプリント遺伝子のなかでもノックアウトマウスが報告されていない Slc38a4 遺伝子に着目した。

Slc38a4 はシステム A アミノ酸トランスポーターをコードしており、胎盤で高い発現を示した。CRISPR 法により Slc38a4 のノックアウトマウスを作製したところ、父方ヘテロノックアウトおよび Null ノックアウトでは、出生時の胎盤・胎児の重量がコントロール群と比べて 30%ほど減少しており、出生直後に 7 割以上の産仔が死亡した。SNAT4 は胎盤形成初期の絨毛膜領域 (未分化な胎盤幹細胞が多く存在する領域) で強く発現しており、ノックアウト胚ではこの領域の細胞分裂頻度が低下してた。したがって、この細胞分裂頻度の低下がノックアウト胚で認められる胎盤低形成の原因だと考えられた。一方で、胎盤形成中期以降は母体 - 胎児間の栄養交換を行うラビリンス層の栄養膜細胞でも発現していた。そこで胎児血漿のメタボローム解析を行っ

た結果、Slc38a4 ノックアウト胚では、SNAT4 のトランスポートターゲットであるグルタミンなどを含む多くのアミノ酸の血中濃度が著しく低下していた。以上の結果から、SNAT4 は母体から胎児へのアミノ酸の供給において重要な機能を持つことが強く示唆された (図 3)。(Matoba et al., PNAS, 2019)

また、Slc38a4 はクローン胚で異常に発現上昇する遺伝子であることから、クローン胚でみられる胎盤形成異常に関与していることが示唆された。

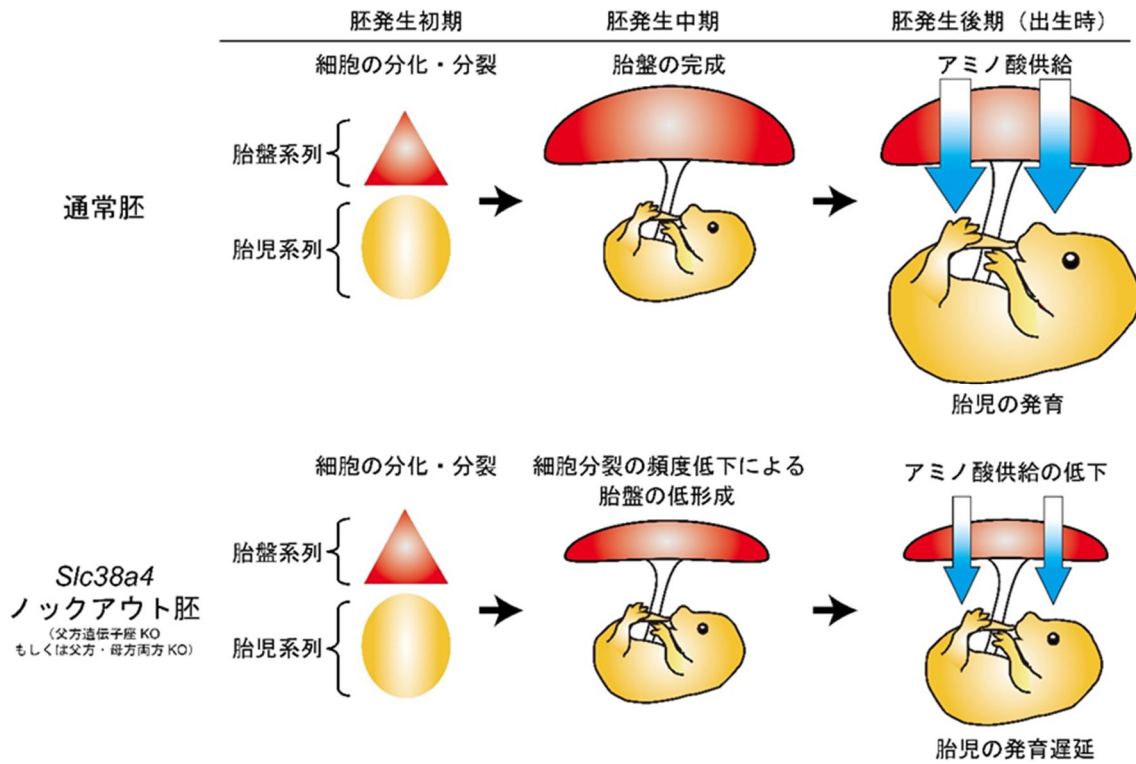


図 3 . 胎盤の低形成および胎児の発育遅延を引き起こす Slc38a4 遺伝子のノックアウト

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 7件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Inoue Kimiko, Matoba Shogo, Ogura Atsuo	4. 巻 1861
2. 論文標題 Somatic Cell Nuclear Transfer in Mice: Basic Protocol and Its Modification for Correcting X Chromosome Inactivation Status	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 55 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-8766-5_5	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 Hirose Michiko, Hada Masashi, Kamimura Satoshi, Matoba Shogo, Honda Arata, Motomura Kaori, Ogonuki Narumi, Shawki Hossam H., Inoue Kimiko, Takahashi Satoru, Ogura Atsuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Aberrant imprinting in mouse trophoblast stem cells established from somatic cell nuclear transfer-derived embryos	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Epigenetics	6. 最初と最後の頁 693 ~ 703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15592294.2018.1507199	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 Matoba Shogo, Zhang Yi	4. 巻 23
2. 論文標題 Somatic Cell Nuclear Transfer Reprogramming: Mechanisms and Applications	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 471 ~ 485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2018.06.018	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 該当する
1. 著者名 Matoba Shogo, Wang Huihan, Jiang Lan, Lu Falong, Iwabuchi Kumiko A., Wu Xiaoji, Inoue Kimiko, Yang Lin, Press William, Lee Jeannie T., Ogura Atsuo, Shen Li, Zhang Yi	4. 巻 23
2. 論文標題 Loss of H3K27me3 Imprinting in Somatic Cell Nuclear Transfer Embryos Disrupts Post-Implantation Development	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 343 ~ 354.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2018.06.008	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 該当する

1. 著者名 Djekidel Mohamed Nadhir、Inoue Azusa、Matoba Shogo、Suzuki Tsukasa、Zhang Chunxia、Lu Falong、Jiang Lan、Zhang Yi	4. 巻 23
2. 論文標題 Reprogramming of Chromatin Accessibility in Somatic Cell Nuclear Transfer Is DNA Replication Independent	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1939 ~ 1947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.04.036	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 該当する

1. 著者名 MIURA Kento、MATOBA Shogo、OGONUKI Narumi、NAMIKI Takafumi、ITO Junya、KASHIWAZAKI Naomi、OGURA Atsuo	4. 巻 64
2. 論文標題 Application of auxin-inducible degron technology to mouse oocyte activation with PLC	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 319 ~ 326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2018-053	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 Shinohara Takashi、Kazuki Kanako、Ogonuki Narumi、Morimoto Hiroko、Matoba Shogo、Hiramatsu Kei、Honma Kazuhisa、Suzuki Teruhiko、Hara Takahiko、Ogura Atsuo、Oshimura Mitsuo、Kanatsu-Shinohara Mito、Kazuki Yasuhiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Transfer of a Mouse Artificial Chromosome into Spermatogonial Stem Cells Generates Transchromosomal Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1180 ~ 1191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2017.08.012	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 Ogonuki Narumi、Inoue Hiroki、Matoba Shogo、Kurotaki Yoko K.、Kassai Hidetoshi、Abe Yukiko、Sasaki Erika、Aiba Atsu、Ogura Atsuo	4. 巻 85
2. 論文標題 Oocyte-activating capacity of fresh and frozen-thawed spermatids in the common marmoset (<i>Callithrix jacchus</i>)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 376 ~ 386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mrd.22971	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 Watanabe Satoshi, Kanatsu-Shinohara Mito, Ogonuki Narumi, Matoba Shogo, Ogura Atsuo, Shinohara Takashi	4. 巻 10
2. 論文標題 In Vivo Genetic Manipulation of Spermatogonial Stem Cells and Their Microenvironment by Adeno-Associated Viruses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1551 ~ 1564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2018.03.005	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 Inoue H, Ogonuki N, Hirose M, Hatanaka Y, Matoba S, Chuma S, Kobayashi K, Wakana S, Noguchi J, Inoue K, Tanemura K, Ogura A.	4. 巻 478
2. 論文標題 Mouse D1Pas1, a DEAD-box RNA helicase, is required for the completion of first meiotic prophase in male germ cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 592-598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.07.109	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 該当する

1. 著者名 Hirose M, Hasegawa A, Mochida K, Matoba S, Hatanaka Y, Inoue K, Goto T, Kaneda H, Yamada I, Furuse T, Abe K, Uenoyama Y, Tsukamura H, Wakana S, Honda A, Ogura A.	4. 巻 7
2. 論文標題 CRISPR/Cas9-mediated genome editing in wild-derived mice: generation of tamed wild-derived strains by mutation of the a (nonagouti) gene.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 42476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep42476	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 該当する

1. 著者名 Watanabe S, Kanatsu-Shinohara M, Ogonuki N, Matoba S, Ogura A, Shinohara T.	4. 巻 96
2. 論文標題 Adeno-associated virus-mediated delivery of genes to mouse spermatogonial stem cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 221-231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1095/biolreprod.116.143495.	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 該当する

1. 著者名 Hirose Michiko, Honda Arata, Fulka Helena, Tamura-Nakano Miwa, Matoba Shogo, Tomishima Toshiko, Mochida Keiji, Hasegawa Ayumi, Nagashima Kiyoshi, Inoue Kimiko, Ohtsuka Masato, Baba Tadashi, Yanagimachi Ryuzo, Ogura Atsuo	4. 巻 117
2. 論文標題 Acrosin is essential for sperm penetration through the zona pellucida in hamsters	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 2513 ~ 2518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1917595117	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 該当する

1. 著者名 Matoba Shogo, Nakamuta Shoko, Miura Kento, Hirose Michiko, Shiura Hirosuke, Kohda Takashi, Nakamuta Nobuaki, Ogura Atsuo	4. 巻 116
2. 論文標題 Paternal knockout of Slc38a4/SNAT4 causes placental hypoplasia associated with intrauterine growth restriction in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 21047 ~ 21053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1907884116	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8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 的場章悟, Li Shen, 井上貴美子, 小倉淳郎, Yi Zhang
2. 発表標題 マウス体細胞クローン胚ではヒストン修飾H3K27me3によるゲノムインプリンティングが破綻している
3. 学会等名 第111回日本繁殖生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 的場章悟
2. 発表標題 Effect of histone modifications on epigenetic reprogramming by somatic cell nuclear transfer
3. 学会等名 第90回日本遺伝学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matoba Shogo, Ogura Atsuo
2. 発表標題 Slc38a4/SNAT4, a system A amino acid transporter, plays critical roles for mouse placental development.
3. 学会等名 Fourth World Congress of Reproductive Biology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 的場章悟, Li Shen, 小倉淳郎, Yi Zhang
2. 発表標題 体細胞クローン胚のDNAメチローム解析によって見える全能性獲得過程とその異常
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 的場章悟, Shen L, 小倉淳郎, Zhang Y
2. 発表標題 体細胞クローン胚のDNAメチローム解析による初期化異常パターンの同定
3. 学会等名 第109回日本繁殖生物学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 的場章悟, Shen L, 小倉淳郎, Zhang Y
2. 発表標題 Genome-wide analysis reveals incomplete reprogramming of DNA methylation in blastocysts created by somatic cell nuclear transfer
3. 学会等名 RIKEN Epigenetics in Tsukuba
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 的場章悟、三浦健人、尾崎藍、小倉淳郎、田村勝
2. 発表標題 マウスY染色体上遺伝子ノックアウトによる性スペクトラム表現型への影響
3. 学会等名 第162回日本獣医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 的場章悟、中牟田祥子、三浦健人、広瀬美智子、中牟田信明、小倉淳郎
2. 発表標題 胎盤に発現するアミノ酸トランスポーター遺伝子Slc38a4のノックアウトマウス胚は胎盤低形成および胎児発育不全を示す
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 的場章悟, Yi Zhang	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ライフサイエンス 新着論文レビュー	5. 総ページ数 4
3. 書名 体細胞クローン胚においてはヒストンのメチル化によるインプリント制御が破綻している	

1. 著者名 的場章悟	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社 実験医学2018年12月号	5. 総ページ数 4
3. 書名 クローン胚ではヒストンのメチル化依存的なゲノムインプリンティングが破綻している	

1. 著者名 小倉淳郎, 的場章悟	4. 発行年 2016年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 7
3. 書名 マウス表現型解析スタンダード 実験医学別冊 「顕微授精・核移植クローン技術：配偶子・体細胞からの産仔作出」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>理研バイオリソースセンター 遺伝工学基盤技術室 http://ja.brc.riken.jp/lab/kougaku/index.html</p>

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