

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02419

研究課題名(和文) ほ乳類性決定遺伝子SryのH3K9メチル化readerの同定

研究課題名(英文) Study of H3K9me reader of mammalian sex-determining gene Sry

研究代表者

立花 誠 (Tachibana, Makoto)

大阪大学・生命機能研究科・教授

研究者番号：80303915

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：ヒストンの化学修飾による制御系はwriter、eraserおよびreaderの、三者の協調作用によって成立している。本研究では、Sry遺伝子座のH3K9メチル化のreader分子を明らかにする目的で、マウス性分化におけるクロモドメインタンパク質であるCdy1ファミリー分子とHP1ファミリー分子の機能解析を行った。Cdy1、Cdy12、HP1の欠損マウスを作製しその表現型を観察したところ、性分化に異常は見られなかった。一方で、Jmjd1a欠損背景下で遺伝学的な解析を行ったところ、当初の予想に反し、Cdy1とCdy12がオス化を正に制御することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ほ乳類の性決定遺伝子の発現にエピゲノムが重要であることを私たちは過去に報告しました。この成果を踏まえ本研究では、マウスの性決定遺伝子の発現を抑制すると想定される(すなわちメス化を促すと想定される)エピゲノム読み取り分子、Cdy1の機能を解析しました。その結果、予想に反して本分子はオス化を促す機能があることが分かりました。今後はCdy1と人の性分化疾患の発症との関わりが注目されます。

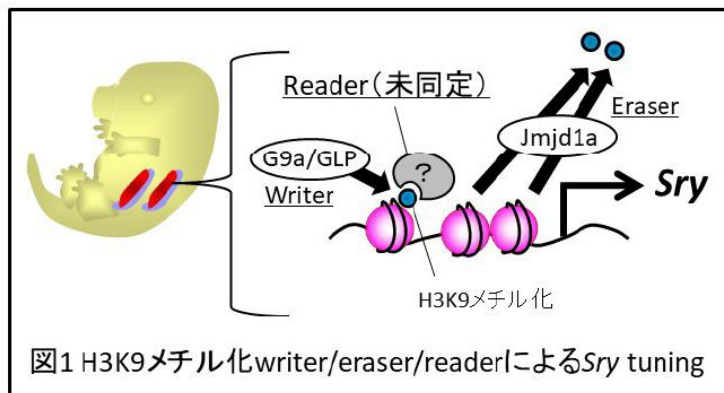
研究成果の概要(英文)：Epigenetic regulation by histone modification is achieved by the cooperative action of writer, eraser and reader of histones. Cdy1 family molecules and HP1 family molecules are chromodomain-containing proteins that can recognize methylated H3K9. In this study, we analyzed the functions of Cdy1 family molecules and HP1 family molecules in mouse sex differentiation, to clarify their role as the reader molecule of methylated H3K9 at the Sry locus. We established Cdy1, Cdy12, and HP1-deficient mice and then observed their phenotypes. We did not find abnormalities in sexual differentiation in these mice. However, on the contrary to the initial expectation, genetic analysis under the Jmjd1a-deficient background revealed that Cdy1 and Cdy12 positively regulate male development.

研究分野：分子生物学

キーワード：性分化

## 1. 研究開始当初の背景

ほ乳類をはじめとした高等真核生物の個体発生が正しく進行するためには、発生段階特異的遺伝子の正確な発現 - 正しい量の転写産物が、正しい細胞種で正しい時期に作られること - が極めて重要となる。こういった発生段階特異的な遺伝子の発現の正確性は、標的となる配列



を認識してトランスに発現を制御する転写因子による制御系と、シスエレメントとしてのクロマチンの構造、すなわちエピゲノム制御の二つの制御系によって担保されている。エピゲノム制御機構のなかで、ヒストンの化学修飾は中心的な役割を担っており、遺伝子発現制御のみならず、DNA複製、染色体分配など多様な生命現象に深く関わっている。ヒストンの化学修飾は、修飾を付加する酵素 (writer) と修飾を除去する酵素 (eraser) によって可逆的に制御されている。加えて、それぞれの修飾 (ヒストンコード) には特異的な読み取り分子が存在する。この読み取り分子 (reader) は、それぞれのコードを実質的な生体反応へと変換する役目を担う。

私たちは 2013 年に、ほ乳類の性決定に H3K9 の脱メチル化酵素が密接に関わっていることを明らかにした (Kuroki et al., Science 2013)。H3K9 脱メチル化酵素である Jmjd1a は、ほ乳類の性決定遺伝子である Sry 遺伝子座に作用して抑制的な修飾である H3K9 のメチル化を外し、Sry の転写活性化を促す。さらに私たちは 2017 年に、Sry の H3K9 メチル化の責任酵素が GLP/G9a 複合体であることを明らかにした (Kuroki et al., PLoS Genet, in press)。この研究では、H3K9 メチル化 writer である GLP/G9a 複合体と、eraser である Jmjd1a の拮抗した活性が Sry の発現のチューニングに深く関わっていることを示した。しかしながら、H3K9 のメチル化を認識し、下流のシグナルカスケードへつなぐ Sry の発現制御の実行部隊 (reader) の同定とその機能解明は依然残された課題であった。Sry のエピゲノム制御系の全体像が明らかにするためには、Sry の H3K9 メチル化 writer/eraser/reader を全て明らかにすることが必要不可欠である (図 1)。よって本研究では、Sry 遺伝子座の H3K9 メチル化 reader 分子を同定と、その機能の解明を目標とした。

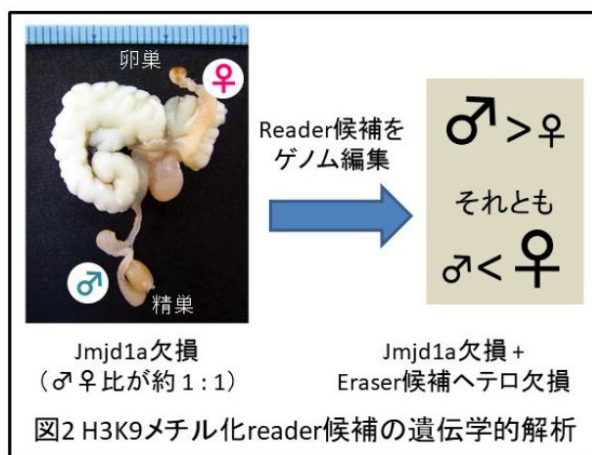
## 2. 研究の目的

エピゲノムの writer/eraser/reader を同定することで、特定の遺伝子の発現制御を包括的に理解しようとする試みは、私が知る限りにおいてこれまで例がない。Sry の発現様式は極めて厳密である。マウスを例にとると、少なくともタンパク質レベルで Sry の発現が検出される細胞は、XY 胎子における生殖腺のごく限られた細胞種のみである。発現のタイミングも極めて特徴的であり、受精後 10 日から発現し、11.5 日でピークを迎え、以降速やかに消失する。なかでも、11.5 日を中心とした 6 時間の枠内で一定量の閾値を超えた発現量がなければ、オス化が誘導されないことが分かっている。一方でトランスジェニックマウスの実験結果から、Sry のユビキタス、

かつ恒常的な発現は胎子の致死を招くことも分かっており、Sry の異所的な発現は個体発生にとって有害であることが示唆されている。このような一連の研究結果から、Sry の正の制御の生理学的意義はオス化を正しく推進することであり、負の制御の意義は発生への害を防ぐことであると考えられる。前者については、Y 染色体の進化にともなってもはや転写因子のみでは Sry 発現の厳密性は担保されなくなったため、エピゲノム制御機構を動員することで細胞種・時間・量的な発現の厳密性を保証しているのではないかと、この仮説を立てている。本研究では、これまでに私たちが明らかにした二つの成果、すなわち Sry の H3K9 のメチル化 eraser の同定 (Kuroki et al., Science 2013) H3K9 メチル化 writer の同定 (Kuroki et al., PLoS Genet, in press) に立脚し、Sry の制御にかかわる H3K9 メチル化 writer/eraser/reader の全体像を浮き彫りにする。本研究の遂行は、Sry に限らず、発生段階特異的な遺伝子の時間・空間特異的な活性化（あるいは抑制）の分子機構の理解に大きく貢献する。

### 3. 研究の方法

クロモ (Chromo) と呼ばれるタンパク質の機能ドメインは、H3K9 のメチル化と親和性を有することが生化学的に示されている。本研究ではクロモドメイン含有タンパク質である Cdy1 ファミリー分子と HP1 ファミリー分子に着目し、これらを Sry の H3K9 メチル化 reader の候補分子に挙げて研究を進める。まずはこれらの候補分子について、マウス性分化との関係を遺伝学的に評価する。遺伝学的な相互作用が認められた分子については、Sry のエピゲノム制御との関わりを分子レベルで明らかにする。



#### 3-1. H3K9 メチル化 reader 候補の遺伝学的解析

Jmjd1a 欠損マウス胎子の Sry の発現レベルはオス化に必要な閾値付近にまで低下していると考えられる。このため、XY 個体で性転換するものとししないものがおよそ 1:1 になる。この性質はショウジョウバエの Position effect variegation に類似しており、ほ乳類の性分化パスウェイに関わる因子のスクリーニングに好都合である (図 2)。

クロモドメインタンパク質 (Cdy1, Cdy12, HP1 $\alpha$ , HP1 $\beta$ , HP1 $\gamma$ ) の各遺伝子をゲノム編集によって欠損させたマウスを樹立し、Jmjd1a 欠損の遺伝子背景に戻し交配する。Reader 候補因子のヘテロ欠損の導入による Jmjd1a 欠損の表現型の抑圧、あるいは促進の効果が観察された場合、当該分子の作用点の解明 (以下) を進める。

#### 3-2. 性分化過程における H3K9 メチル化 reader の作用点の解明

Reader 候補分子を欠損させたマウスにおける Sry の発現レベルを解析する。受精後 11.5 日目の当該マウスの胚から生殖腺を摘出し、免疫組織染色法および定量的 RT-PCR 法によって Sry のタンパク質の量と mRNA 量を定量する。これにより、H3K9 メチル化 reader 分子が Sry 発現を正に制御するのか負に制御するのかについて明らかにする。また、当該 reader 候補分子の抗体を使ってクロマチン免疫沈降 (ChIP) 実験を行なう。市販抗体で適切なものがない場合は、リコンビナントタンパク質を免疫することで抗体の作製を進める。平行して reader 候補分子の遺伝子座

に HA あるいは FLAG 等のエピトープタグをノックインしたマウスを作製し、ChIP 解析に供する。

#### 4. 研究成果

##### 4-1 マウス性分化におけるクロモドメインタンパク質 Cdyl の役割

クロモドメインタンパク質である Cdyl はメチル化 H3K9 と親和性を有している (Fischle et al., J Biol Chem, 2008)。このため、Sry の H3K9 メチル化 reader である可能性があった。これを検証するため、ゲノム編集によって Cdyl 欠損マウスを作製した。Cdyl を欠損した XY マウスと XX マウスはそれぞれオスとメスに分化した。次に Cdyl 遺伝子欠損が Jmjd1a 遺伝子欠損の表現型に及ぼす影響を調べた。その結果を図 3 に示す。

Jmjd1a を欠損した XY マウスは、約 5 割が卵巣をふたつ有する個体へ、約 2 割が精巣と卵巣を有する半陰陽個体へ、そして約 3 割が精巣をふたつ有する個体 (性転換しない個体) へと分化する。Cdyl のヘテロ欠損、Jmjd1a 遺伝子欠損の XY マウスのほとんどが卵巣をふたつ有する性転換個体となった。Cdyl は Sry 遺伝子座のメチル化 H3K9 の読み取ることで Sry 発現を抑制する、すなわちオス化を負に制御することが当初の予想であった。しかし得られた結果はその逆で、Cdyl はオス化を正に制御していることが示された。

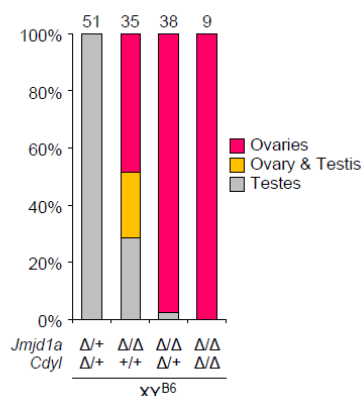


図3. マウス性分化におけるクロモドメインタンパク質Cdylの役割

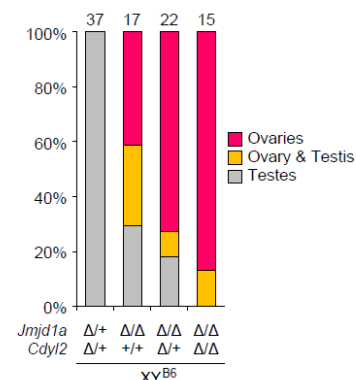


図4. マウス性分化におけるクロモドメインタンパク質Cdyl2の役割

##### 4-2 マウス性分化におけるクロモドメインタンパク質 Cdyl2 の役割

4-1 と同様に Cdyl の類似分子である Cdyl2 とマウス性分化との関りを検証した。ゲノム編集技術によって Cdyl2 欠損マウスを作製し、その表現型を解析した。Cdyl2 を欠損した XY マウスと XX マウスはそれぞれ正常にオスとメスに分化した。次に Cdyl で行った解析と同様に、Cdyl2 遺伝子欠損が Jmjd1a 遺伝子欠損の表現型に及ぼす影響を調べた。その結果を図 4 に示す。Jmjd1a 単独欠損 XY マウスでは、およそ約 4 割が卵巣をふたつ有する性転換個体となった。一方、Cdyl2 ヘテロ欠損、Jmjd1a 欠損マウスの性転換個体は約 7 割に、Cdyl2 ホモ欠損、Jmjd1a 欠損マウスのそれは 9 割に近かった。このことは、Cdyl と同様に、Cdyl2 はオス化を正に制御していることを意味した。

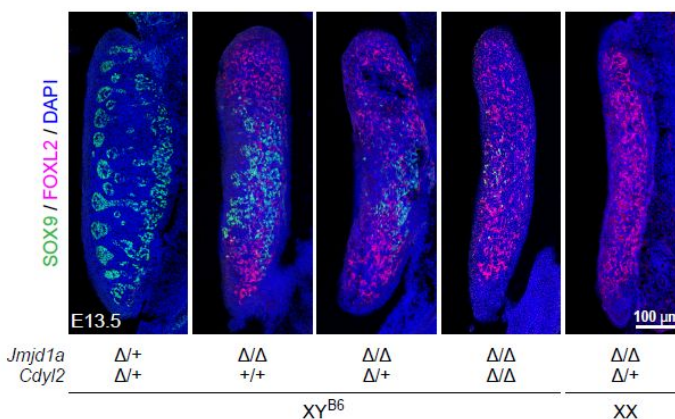


図5. 受精後13.5日のXY胎仔生殖腺におけるオス型細胞 (SOX9陽性) とメス型細胞 (FOXL2陽性) の解析

次に、胎仔期の生殖腺の性分化における Cdyl2 の機能解析を行った。受精後 13.5 日の胎仔生

殖腺を、転写因子 SOX9 に対する抗体(オス型生殖腺体細胞が染色される)と、転写因子 FOXL2 に対する抗体(メス型生殖腺体細胞が染色される)で二重染色を行った。Jmjd1a を欠損した XY マウス胎子の生殖腺は、SOX 陽性オス型生殖腺体細胞とメス型生殖腺体細胞が混在していた(図 5)。このような胎仔期生殖腺は卵精巢(ovotestis)と呼ばれる。図 5 に示すように、Cdy12 ヘテロ欠損、Jmjd1a 欠損マウスの胎仔期生殖腺では、SOX9 陽性のオス型生殖腺体細胞の数が減少していた。さらに、Cdy12 ホモ欠損、Jmjd1a 欠損マウスでは、SOX9 陽性オス型生殖腺体細胞の数は、Cdy1 ヘテロ欠損、Jmjd1a 欠損マウスのそれよりもさらに低下していた。このことは、オス化経路における Cdy1 の作用点は胎仔期であることを意味した。

#### 4-3 マウス性分化におけるクロモドメインタンパク質 HP1 $\alpha$ の役割

上述したように、クロモドメインタンパク質である Cdy1 と Cdy12 は当初の予想に反してマウスのオス化を正に制御していることが明らかになった。Sry のメチル化 H3K9 の reader として機能する分子であれば、それを欠損することでオス化が亢進するはずである。このような観点から私たちは、Cdy1 ファミリーとは別のクロモドメインタンパク質である HP1 に着目した。ほ乳類には、3 つの HP1 パラログ HP1 $\alpha$ 、HP1 $\beta$ 、HP1 $\gamma$  が存在する。私たちは、HP1 $\alpha$  の欠損マウスをゲノム編集によって作出した。HP1 $\alpha$  ヘテロ欠損マウスの交配によって HP1 $\alpha$  ホモ欠損マウスを得ることができた。表に示すように、HP1 $\alpha$  ホモ欠損マウスはメンデルの法則に従って生まれてきた。各個体の外部生殖器を観察するとともに、当該個体の性染色体を PCR により判別した。その結果、HP1 $\alpha$  を欠損した XY マウスがメスへと性転換することはなかった。

表 HP1 $\alpha$ 欠損マウス (XY<sup>CBA</sup>あるいはXX) の外部生殖器

遺伝子型		外部生殖器		
		オス	半陰陽	メス
XY	+/+	10	0	0
	$\Delta$ /+	22	0	0
	$\Delta$ / $\Delta$	8	0	0
XX	+/+	0	0	4
	$\Delta$ /+	0	0	17
	$\Delta$ / $\Delta$	0	0	4

#### 今後の展望

クロモドメインタンパク質である Cdy1、Cdy12 がオス化を正に制御していることは予想外であった。今後は Cdy1 ファミリー分子がどのような作用機序で性分化に関わるのかについて解析する。まずは RNA-seq により、Cdy1 あるいは Cdy12 が胎仔期生殖腺の遺伝子発現にどのように関わるのかを明らかにする。Cdy1 ファミリー分子に対する市販抗体には、免疫染色や免疫沈降で使えるものが無い。そのため、内在性の Cdy1、Cdy12 遺伝子座にエピトープタグをノックインしたマウスを作製し、生化学的な解析を進める。HP1 については、HP1 $\beta$  と HP1 $\gamma$  の欠損マウスを作製し、性分化の表現型を観察する。単独欠損で顕著な表現型が出なかった場合には、Jmjd1a 欠損の遺伝子背景で性分化を評価する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 宮脇慎吾、立花誠	4. 巻 71
2. 論文標題 遺伝子改変マウスの作成と技術進歩	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生産と技術	6. 最初と最後の頁 15, 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Miyawaki S, Tachibana M	4. 巻 134
2. 論文標題 Role of epigenetic regulation in mammalian sex determination.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Top Dev Biol.	6. 最初と最後の頁 195, 221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.ctdb.2019.01.008.	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 -
1. 著者名 Au Yeung WK, Brind'Amour J, Hatano Y, Yamagata K, Feil R, Lorincz MC, Tachibana M, Shinkai Y, Sasaki H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Histone H3K9 Methyltransferase G9a in oocytes is essential for preimplantation development but dispensable for CG methylation protection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 282, 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.03.002.	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 Okashita N, Kuroki S, Maeda R, *Tachibana M.	4. 巻 9
2. 論文標題 TET2 catalyzes active DNA demethylation of the Sry promoter and enhances its expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 13462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50058-7.	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 Somedo M, Kuroki S, Miyachi H, Tachibana M, *Yonehara S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Caspase-8, receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1), and RIPK3 regulate retinoic acid-induced cell differentiation and necroptosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Death Differ.	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) 10.1038/s41418-019-0434-2.	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 Kuroki S, Nakai Y, Maeda R, Okashita N, Akiyoshi M, Yamaguchi Y, Kitano S, Miyachi S, Nakato R, Ichiyonagi K, Shirahige K, Kimura H, Shinkai Y, *Tachibana M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Combined loss of Jmjd1a and Jmjd1b reveals critical roles for H3K9 demethylation in the maintenance of embryonic stem cells and early embryogenesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1340-1354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2018.02.002	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 Masaki K, Sakai M, Kuroki S, Jo JI, Hoshina K, Fujimori Y, Oka K, Amano T, Yamanaka T, Tachibana M, Tabata Y, Shiozawa T, Ishizuka O, Hochi S, *Takashima S.	4. 巻 10
2. 論文標題 FGF2 Has Distinct Molecular Functions from GDNF in the Mouse Germline Niche.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1782-1792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2018.03.016.	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 Tatsumi D, Hayashi Y, Endo M, Kobayashi H, Yoshioka T, Kiso K, Kanno S, Nakai Y, Maeda I, Mochizuki K, Tachibana M, Koseki H, Okuda A, Yasui A, Kono T, *Matsui Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 DNMTs and SETDB1 function as co-repressors in MAX-mediated repression of germ cell-related genes in mouse embryonic stem cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0205969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0205969.	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 Fukuda M, Sakaue-Sawano A, Shimura C, Tachibana M, Miyawaki A, *Shinkai Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 G9a-dependent histone methylation can be induced in G1 phase of cell cycle.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 前田亮、*立花誠	4. 巻 69
2. 論文標題 タンパク質・核酸の分子修飾 -メチル化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生体の科学 [増大特集]	6. 最初と最後の頁 404-405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 岡下修己、*立花誠	4. 巻 69
2. 論文標題 タンパク質・核酸の分子修飾 -脱メチル化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生体の科学 [増大特集]	6. 最初と最後の頁 406-407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 立花誠	4. 巻 574
2. 論文標題 性とは何か：雌雄間の多様な性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 現代化学	6. 最初と最後の頁 40-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Hisashi Ideno, Kazuhisa Nakashima, Koichiro Komatsu, Ryoko Araki, Masumi Abe, Yoshinori Arai, Hiroshi Kimura, Yoichi Shinkai, Makoto Tachibana, Akira Nifuji	4. 巻 137
2. 論文標題 G9a is involved in the regulation of critical bone formation through activation of Runx2 function during development.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 e115332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115332 e115332	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 Shunsuke Kuroki, Ryo Maeda, Masashi Yano, Satsuki Kitano, Hitoshi Miyachi, Mikiko Fukuda, Yoichi Shinkai, Makoto Tachinana	4. 巻 15
2. 論文標題 H3K9 demethylases JMJD1A and JMJD1B control prospermatogonia to spermatogonia transition in mouse germline	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 424 438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.06.013	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 Hiroyuki Kato, Keisuke Tateishi*, Hiroaki Fujiwara, Hideaki Ijichi, Keisuke Yamamoto, Takuma Nakatsuka, Miwako Kakiuchi, Makoto Sano, Yotaro Kudo, Yoku Hayakawa, Hayato Nakagawa, Yasuo Tanaka, Motoyuki Otsuka, Yoshihiro Hirata, Makoto Tachibana, Yoichi Shinkai, Kazuhiko Koike	4. 巻 17
2. 論文標題 Deletion of Histone Methyltransferase G9a Suppresses Mutant Kras-driven Pancreatic Carcinogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Genomics Proteomics	6. 最初と最後の頁 695 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cgp.20224	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 Shingo Miyawaki, Shunsuke Kuroki, Ryo Maeda, Naoki Okashita, Peter Koopman, Makoto Tachibana	4. 巻 370
2. 論文標題 The mouse Sry locus harbors a cryptic exon that is essential for male sex determination	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 121 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abb6430	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 Takuma Nakatsuka, Keisuke Tateishi*, Hiroyuki Kato, Hiroaki Fujiwara, Keisuke Yamamoto, Yotaro Kudo, Hayato Nakagawa, Yasuo Tanaka, Hideaki Ijichi, Tsuneo Ikenoue, Takeaki Ishizawa, Kiyoshi Hasegawa, Makoto Tachibana, Yoichi Shinkai, Kazuhiko Koike	4. 巻 12
2. 論文標題 Inhibition of histone methyltransferase G9a attenuates liver cancer initiation by sensitizing DNA-damaged hepatocytes to p53-induced apoptosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death and Disease	6. 最初と最後の頁 99 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-020-03381-1	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 宮脇慎吾、立花誠	4. 巻 39
2. 論文標題 マウスの性決定遺伝子Sryにおける「隠れエキソン」の発見と、それがコードする真の性決定因子SRY-Tの発見	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 571 574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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12件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 哺乳類の生殖における抑制的ヒストン修飾の役割
3. 学会等名 2019 遺伝研研究会 有性生殖に関わる染色体・クロマチン・核動態に関する研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 マウス性決定におけるエピゲノム制御の役割
3. 学会等名 日本DoHAD学会学術集会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 H3K9のメチル化による生殖機能のエピジェネティック制御
3. 学会等名 日本遺伝学会第91回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 Function of HP1 in H3K9 methylation dynamics
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮脇慎吾、黒木俊介、前田亮、岡下修己、立花誠
2. 発表標題 マウスY染色体のInverted repeat配列に存在する新規性決定領域の発見
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Tachibana
2. 発表標題 Dynamic regulation of H3K9 methylation in germ cell development
3. 学会等名 Gordon Research Conferences on Germinal Stem Cell Biology, Hong Kong, China（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Tachibana
2. 発表標題 H3K9 methylation dynamics for mammalian reproduction
3. 学会等名 The 8th International symposium on vertebrate sex determination (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 ほ乳類の性決定におけるエピゲノム制御の役割
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会総会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 哺乳類の性決定におけるエピゲノム制御の役割
3. 学会等名 再生学異分野融合研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立花誠
2. 発表標題 哺乳類性決定のエピジェネティックな制御機構
3. 学会等名 第37回動物生殖工学研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立花 誠、宮脇 慎吾、黒木 俊介、前田 亮、岡下 修己、Peter Koopman
2. 発表標題 マウスSry遺伝子座には、これまで未同定でかつオス化に必須な役割を有する第2エキソンが存在する
3. 学会等名 日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 立花 誠
2. 発表標題 真のオス化因子をコードするマウスSryの”隠れ”エキソンの発見
3. 学会等名 日本エビジェネティクス研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学大学院生命機能研究科立花研究室 <a href="http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/general/lab/072/">http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/general/lab/072/</a> 新学術研究領域「性スペクトラム」 <a href="http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/sexspectrum/">http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/sexspectrum/</a> 性スペクトラム-連続する表現型としての雌雄- <a href="http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/sexspectrum/index.html">http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/sexspectrum/index.html</a>
--

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

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			
オーストラリア	Qeensland University			
カナダ	The University of Blitish Columbia			
フランス	IGMM			