

領域略称名：性スペクトラム
領域番号：3905

令和4年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る研究成果報告書（研究領域）兼
事後評価報告書

「性スペクトラム・連続する表現型としての雌雄
（性スペクトラム）」

領域設定期間

平成29年度～令和3年度

令和4年6月

領域代表者 大阪大学・生命機能研究科・教授・立花 誠

目 次

研究組織

- | | | |
|---|----------------|---|
| 1 | 総括班・総括班以外の計画研究 | 2 |
| 2 | 公募研究 | 3 |

研究領域全体に係る事項

- | | | |
|----|-----------------------------------|----|
| 3 | 交付決定額 | 6 |
| 4 | 研究領域の目的及び概要 | 7 |
| 5 | 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況 | 9 |
| 6 | 研究目的の達成度及び主な成果 | 11 |
| 7 | 研究発表の状況 | 16 |
| 8 | 研究組織の連携体制 | 21 |
| 9 | 研究費の使用状況 | 22 |
| 10 | 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況 | 24 |
| 11 | 若手研究者の育成に関する取組実績 | 25 |
| 12 | 総括班評価者による評価 | 26 |

【以下、非公開部分】

- | | | |
|----|-------|----|
| 13 | 参考データ | 28 |
|----|-------|----|

研究組織

(令和4年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	17H06423 性スペクトラム研究の運営	平成29年度～ 平成33年度	立花 誠	大阪大学・生命機能研究科・ 教授	9
A01 計	17H06424 胎仔期生殖腺の性スペクトラム	平成29年度～ 平成33年度	立花 誠	大阪大学・生命機能研究科・ 教授	4
A01 計	17H06425 性染色体の起源と性スペクトラム 関連遺伝子	平成29年度～ 平成33年度	菊池 潔	東京大学・農学生命科学研究科・ 教授	2
A01 計	17H06426 性染色体ヘテロクロマチンが規定 する性スペクトラム	平成29年度～ 平成33年度	長尾 恒治	大阪大学・理学研究科・准教 授	1
A02 計	17H06427 性ステロイドが規定する性スペク トラム	平成29年度～ 平成33年度	諸橋 憲一郎	九州大学・医学研究院・主幹 教授	3
A02 計	17H06428 ヒト性スペクトラムの分子基盤	平成29年度～ 平成33年度	深見 真紀	国立研究開発法人国立成育 医療研究センター・分子内 分泌研究部・部長	2
A02 計	17H06429 魚類の脳における性スペクトラム	平成29年度～ 平成33年度	大久保 範聡	東京大学・農学生命科学研究科・ 准教授	1
A03 計	17H06430 性転換をもたらす生殖腺の性スペ クトラム	平成29年度～ 平成33年度	田中 実	名古屋大学・理学研究科・教 授	3
A03 計	17H06431 共生細菌による宿主性スペクトラ ムの攪乱	平成29年度～ 平成33年度	勝間 進	東京大学・農学生命科学研究科・ 准教授	2
A03 計	17H06432 温度環境に依存する性スペクトラ ム	平成29年度～ 平成33年度	宮川 信一	東京理科大学・基礎工学部 生物工学科・准教授	2
総括・計画研究 計 10 件					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	18H04875 代謝特性の違いを基盤とする雌雄生殖細胞の性スペクトラム制御機構の解明	平成30年度～ 平成31年度	林 陽平	東北大学・加齢医学研究所・助教	1
A01 公	18H04877 リン脂質代謝が規定する性スペクトラム	平成30年度～ 平成31年度	佐々木 純子	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授	1
A01 公	18H04878 (廃止) ショウジョウバエ生殖細胞の性決定機構の解析	平成30年度～ 平成31年度	小林 悟	筑波大学・生存ダイナミクス研究センター・教授	1
A01 公	18H04880 雌だけに限定されるベイツ型擬態の分子機構の解明	平成30年度～ 平成31年度	藤原 晴彦	東京大学・新領域創成科学研究科・教授	1
A01 公	18H04882 性決定に関わる抑制性ヒストン修飾の役割	平成30年度～ 平成31年度	篠原 隆司	京都大学・医学研究科・教授	1
A01 公	18H04883 性染色体 XO 型の絶滅危惧種アマミトゲネズミ生殖細胞の性スペクトラム	平成30年度～ 平成31年度	本田 新	京都大学・医学研究科・准教授	1
A01 公	18H04886 性スペクトラムにおける生理活性脂質プロスタグランジンの役割	平成30年度～ 平成31年度	土屋 創健	熊本大学・生命科学研究部・講師	1
A01 公	18H04889 (廃止) 性スペクトラム構築の基盤となるエピゲノム情報の機能発現機構	平成30年度～ 平成31年度	胡桃坂 仁志	東京大学・定量生命科学研究所・教授	1
A01 公	18H04891 Y 染色体上遺伝子と性スペクトラム	平成30年度～ 平成31年度	的場 章悟	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	4
A01 公	18H04892 性ホルモン依存しない性差を示す疾患モデルマウスの解析	平成30年度～ 平成31年度	小林 慎	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任研究員	3
A01 公	18H04893 トンボで幅広く見られる性スペクトラムの分子基盤	平成30年度～ 平成31年度	二橋 亮	産業技術総合研究所・生物プロセス研究部門・主任研究員	1
A01 公	18H04887 オス特有のトラウマ記憶の性スペクトラム	平成30年度～ 平成31年度	坂井 貴臣	首都大学東京・理学研究科・准教授	1

A02 公	18H04881 性差を導くステロイドホルモン作用のスペクトラム	平成 30 年度～ 平成 31 年度	神田 真司	東京大学・理学系研究科・准教授	2
A02 公	18H04890 オスマウス超音波発声スペクトラムを制御する内分泌・神経回路の同定	平成 30 年度～ 平成 31 年度	菊水 健史	麻布大学・獣医学部・教授	1
A02 公	18H04885 雌雄キメラ・ラットモデルで見る「性分化の優位性」	平成 30 年度～ 平成 31 年度	磯谷 綾子	奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授	3
A03 公	18H04884 環境応答により雌雄を産み分けるミジンコの性スペクトラム	平成 30 年度～ 平成 31 年度	加藤 泰彦	大阪大学・工学研究科・助教	1
A03 公	18H04894 繁殖機会の乏しい深海で進化した矮雄化を伴う環境性決定機構の解明	平成 30 年度～ 平成 31 年度	宮本 教生	国立研究開発法人海洋研究開発機構・海洋生命理工学研究開発センター・研究員	1
A01 公	20H04917 代謝調節を基盤とした生殖細胞の性スペクトラム制御機構の解明	令和 2 年度～ 令和 3 年度	林 陽平	東北大学・加齢医学研究所・助教	1
A01 公	20H04920 イノシトールリン脂質によるステロイドホルモン産生酵素の制御と性スペクトラム	令和 2 年度～ 令和 3 年度	佐々木 純子	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授	1
A01 公	20H04918 雌だけに限定されるベイツ型擬態の生存戦略と進化プロセス	令和 2 年度～ 令和 3 年度	藤原 晴彦	東京大学・新領域創成科学研究科・教授	1
A01 公	20H04919 ポリアレリックな性決定遺伝子がもたらす性スペクトラム	令和 2 年度～ 令和 3 年度	鈴木 雅京	東京大学・新領域創成科学研究科・准教授	1
A01 公	20H04926 マウス ES 細胞から完全再構築した生殖巣オルガノイドを用いた性スペクトラムの理解	令和 2 年度～ 令和 3 年度	吉野 剛史	九州大学・医学研究院・助教	1
A01 公	20H04929 転写装置の性差形成機構の解明	令和 2 年度～ 令和 3 年度	秋山 智彦	慶應義塾大学・医学部・講師	1
A01 公	20H04931 肝臓の性差制御機構を利用した肝疾患治療法の開発	令和 2 年度～ 令和 3 年度	紙谷 聡英	東海大学・医学部・准教授	1
A01 公	20H04933 (廃止) 性スペクトラム関連遺伝子から探るカブトムシ角の性的二型形成の分子基盤	令和 2 年度～ 令和 3 年度	新美 輝幸	基礎生物学研究所・進化発生研究部門・教授	1

A01 公	20H04934 Y染色体上遺伝子とボディバランスの性スペクトラム	令和2年度 ～ 令和3年度	的場 章悟	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	2
A01 公	20H04935 哺乳類常染色体性決定遺伝子Sox9の発現量調節機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	高田 修治	国立成育医療研究センター・システム発生・再生医学研究部・部長	1
A01 公	20H04936 トンボの性分化に関わる体色多型の分子機構	令和2年度 ～ 令和3年度	二橋 亮	産業技術総合研究所・生物プロセス研究部門・主任研究員	1
A01 公	20H04927 性染色体上ヒストン脱メチル化酵素により構築される性スペクトラム	令和2年度 ～ 令和3年度	岩森 巨樹	九州大学・農学研究院・准教授	1
A02 公	20H04922 超短命モデル脊椎動物を用いた生涯にわたる「性トラジェクトリ」の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	阿部 耕太	大阪大学・微生物病研究所・特任研究員	1
A02 公	20H04925 配偶戦略の性スペクトラムを生み出す分子神経基盤の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	竹内 秀明	東北大学・生命科学研究科・教授	1
A02 公	20H04928 二次性徴の性スペクトラム「アンドロゲンによる組織特異性とサイズ調節の分子機構」	令和2年度 ～ 令和3年度	荻野 由紀子	九州大学・農学研究院・准教授	1
A03 公	20H04923 環境要因によりミジンコの性が雌雄に定位されるメカニズムの解明	令和2年度 ～ 令和3年度	加藤 泰彦	大阪大学・工学研究科・助教	1
A03 公	20H04932 社会による性スペクトラムの獲得とその神経回路の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	菊水 健史	麻布大学・獣医学部・教授	1
公募研究 計 34 件（廃止を含む）					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 29 年度	294,580,000 円	226,600,000 円	67,980,000 円
平成 30 年度	322,270,000 円	247,900,000 円	74,370,000 円
令和元年度	311,350,000 円	239,500,000 円	71,850,000 円
令和 2 年度	316,550,000 円	243,500,000 円	73,050,000 円
令和 3 年度	310,700,000 円	239,000,000 円	71,700,000 円
合計	1,555,450,000 円	1,196,500,000 円	358,950,000 円

4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

研究目的

哺乳類の性決定遺伝子 *SRY* の同定 (Lovell-Badge ら *Nature* 1990) は、「遺伝子が性を決定する(遺伝子が未分化生殖腺(性腺)を精巣に分化させるか卵巣に分化させるかを決定する)」ことを実証することで、**遺伝的制御のもとに雌雄が二項対立的な表現型として成立すること**を強く印象付けた。以降、わが国の研究者たちは、メダカ(長濱ら *Nature* 2002、竹花ら *Nat Commun* 2014)、ツメガエル(伊藤ら *PNAS* 2008)、トラフグ(菊池ら *PLoS Genet* 2012)において、多様な性決定遺伝子を同定し、さらにチョウ目昆虫(勝間ら *Nature* 2014)と柿(田尾ら *Science* 2014)では小分子 RNA が性決定遺伝子として機能することを示した。驚くべきことに、この一連の成果は有性生殖を行う生物にとって極めて根源的な生命現象である性の決定機構に多様性が存在することを示した。性決定に続く性分化・性差構築の過程では、性ステロイドによる内分泌制御が極めて重要な役割を担う。我が国の研究者はこの分野でも大きく貢献した。内分泌制御に関わる新たな遺伝子を次々に同定し、その機能を明らかにするとともに、それらの変異がヒト性分化疾患の原因となることを示した(諸橋ら *Nat Genet* 2002、藤枝ら *Nat Genet* 2003、深見ら *Nat Genet* 2006)。また、このような性決定・性差構築に関わる遺伝子の同定に加え、エピジェネティック制御の重要性も明らかになった。立花(本領域代表者)らは、転写の抑制的なエピジェネティック修飾を外すことが、*Sry* 遺伝子の活性化と、引き続くオス化カスケードの進行に必須であることを示した(立花ら *Science* 2013)。この成果は世界に先駆けて性決定遺伝子のエピジェネティック制御を明らかにした点で高い評価を受けた。上記の成果の多くは、2004 年度発足の特定領域研究「性分化機構の解明」と、2010 年度発足の新学術領域研究「性差構築の分子基盤」によって得られたものであり、この二つの領域研究によって、我が国の性研究は北米地区、欧州地区と並ぶ拠点を形成したと言っても過言ではない。

この一連の研究過程において、我々は雌雄を二項対立的な表現型として捉えてきた。つまり、性決定遺伝子が精巣または卵巣への分化を決め、その後精巣と卵巣で産生される性ステロイドが個体の性分化・性差を誘導すると理解してきた。しかし、そのような観点からは、ヒトの性同一性障害で認められるような個体を構成する器官(細胞)の間での性の乖離、あるいは一部の動物種で観察される温度依存的性決定や性転換などの現象に明快な説明を与えることが困難であった。そこで本領域の主要な研究者が慎重に議論を重ねた結果、「性スペクトラム」の概念を想起するに至った。つまり、雌雄を二項対立的に分類するのではなく、連続する表現型(性スペクトラム)として捉えるとの考え方である(図1)。その特徴は以下のようなものである。

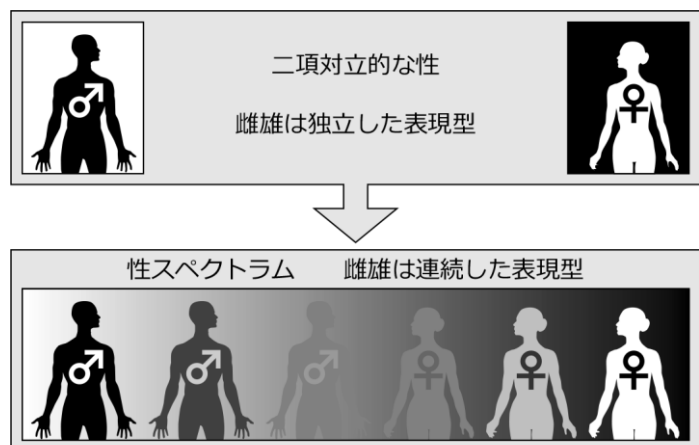


図1 性スペクトラム

① 性は、スペクトラム上の位置として決まり(定位し)、かつ移動が可能である。

② 性スペクトラム上の位置は、オス化のレベル(強弱)やメス化のレベル(強弱)を示し、種々の指標によって定量的に議論することが可能である。

③ 性スペクトラムは、細胞・器官・個体の各階層で成立し、器官の性スペクトラムは細胞の性スペクトラムの総和として、個体の性スペクトラムは器官の性スペクトラムの総和として捉えられる。

- ④ 細胞は、それぞれ独自に性スペクトラム上に定位する能力を有する。そして細胞・器官の性スペクトラムは通常同調するが、乖離することもある。

このような特徴を有する性スペクトラムを理解するためには、性スペクトラムの遺伝的基盤の成立機構、内分泌要因による細胞・器官の間の性スペクトラムの同調の機構、さらに環境要因による性スペクトラムの修飾・攪乱の機構を解明することが重要であるとの観点から、本領域では、遺伝要因、内分泌要因、ならびに環境要因に焦点をあてた研究項目、「研究項目 A01」、「研究項目 A02」、「研究項目 A03」を設定した。これらの要因がどのようにして細胞、器官、個体における性スペクトラム上の位置の定位と移動を制御するかを明らかにすることで、性スペクトラムの制御機構の理解を目指す。

研究構想

遺伝要因(研究項目A01)を担当するメンバーのうち、立花ら(計画研究1)は性決定遺伝子のエピジェネティック制御メカニズムの解明(Science 2013)を、菊池ら(計画研究2)は様々な近縁魚種における性決定遺伝子および性スペクトラム関連遺伝子の同定(PLoS Genet 2013)を、長尾ら(計画研究3)は性決定機構と同時に進化してきたX染色体の不活性化因子の解析(Nat Struct Mol Biol 2013)をおこなってきた。これらの研究は、性スペクトラムの基盤を形成する遺伝要因の解明に結実すると考えられる。また、内分泌要因(研究項目A02)を担当するメンバーのうち、諸橋ら(計画研究4)は性ステロイド産生細胞の分化と遺伝子発現の研究(Nat Commun 2014)を、深見ら(計画研究5)は性ステロイド産生に異常をきたすヒト性分化疾患発症機序の研究(Nat Genet 2016)を、大久保ら(計画研究6)は性ステロイドによるメダカ脳の性転換に関する研究(Proc Biol Sci 2012、Endocrinology 2014)を、長年にわたり展開してきた。これらの研究は、性ステロイドが細胞・器官の間で性スペクトラムを同調させるメカニズムの解明へと発展することが期待される。同様に、環境要因(研究項目A03)を担当するメンバーのうち、田中ら(計画研究7)はメダカ生殖腺の性転換機構(PNAS 2007、Science 2010、Science 2015)を、勝間ら(計画研究8)は共生細菌が宿主の性を制御する機構(Nature 2014、PLoS Pathog 2015)を、宮川ら(計画研究9)は温度環境が性を決定する動物における温度感知の機構(Sci Rep 2015)を明らかにしている。これらの研究は、多様な環境要因が性スペクトラム上の位置を移動させる(攪乱する)メカニズムの解明に直結すると推測される。以上の3研究項目の成果を統合することで、細胞、器官、個体の各階層において、性スペクトラム上での定位と移動の制御メカニズムを明らかにすることができる。

わが国の学術水準の向上・強化につながる新たな研究領域の創成

我が国における性研究は、過去2回の領域研究により、その成果の質と量の両面において北米地区、欧州地区と並ぶ発展を遂げてきた。「雌雄が連続する表現型のもとに成立する」との性の捉え方は、まだ世界的に共有されるには至っておらず、ヒトを含む多様な生物を対象に、性スペクトラムの分子基盤にアプローチした研究はなされていない。本領域研究は、このような視点をもとに、遺伝、内分泌、環境の3要因に焦点を当てながら、定量的な解析によって、性スペクトラム制御の分子基盤を明らかにすることを目指す。この新しい「性スペクトラム」の概念にもとづく領域研究を進展させることが、性研究の分野で築き上げてきた我が国のイニシアティブの維持と更なる発展のために必要不可欠である。

どのような取り組みを通じて当該領域をどのように発展させるか

領域の活性化のため、研究者間の交流と連携を促進するとともに、後継研究者の育成を図る。具体的な構想は以下のようなものである。

- ① **研究交流の活発化:** 情報交換や研究討論の場を設け、各個人研究に新たな視点を提供する。また日本が築いてきた性の学術研究の世界におけるプレゼンスを維持するためにも、海外との研究交流を活発化させる。
- ② **技術連携の活発化:** 一部の研究者ではルーティン化している解析技術(次世代シーケンシング、メタボローム解析、エピゲノム解析など)を領域全体で共有化し、研究の効率化と加速を促す。
- ③ **若手研究者の育成:** 若手による研究集会の開催や国際活動支援班による海外派遣によって若手研究者の育成を図る。

5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

1. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況

本領域の審査結果の所見

本研究領域は、性を二項対立的に分類するのではなく、メカニズム・フェノタイプにおいて連続するスペクトラムとして捉え、実績を有するメンバーが様々な動物実験系でその現象を細胞学および遺伝子レベルで検証し、新概念を確立しようとする意欲的なものであり、新学術領域研究として相応しいと評価される。本研究領域が推進されることにより従来の「性分化」に関する研究分野の蓄積の上にさらに学術的に大きな進展をもたらすと共に、社会の「性」に対する意識を変える科学的根拠を与える可能性を有する。

研究組織については、総括班、国際活動支援班、各研究組織の役割および活動内容が明確になっており、有機的連携が保たれ、領域マネジメントが効率的かつ効果的におこなえる体制となっている。

性スペクトラムを3つの異なる観点(環境・内分泌・遺伝)を切り口として計画を推進する提案となっており、各項目には適任の計画研究代表者が配置され、強い研究計画案となっている。一方で、3つの異なる研究項目に対して公募研究の採択目安件数が十分ではなく、本研究領域の目的を達成するためには、できるだけ多くの関連する研究者に、本研究領域へ参加する機会を与えることが望まれる。

研究実施に当たっての留意事項

領域の発展性・多様性を考慮する上では、3つの研究項目に対して公募研究の採択目安件数が10件というのは十分でなく、少なくとも12件は公募研究を採択することが必要である。その際、1件あたりの公募研究の研究費を減額することは避け、計画研究の研究費を見直すことにより、公募研究に充てる研究費の増が必要である。

研究実施に当たっての参考意見

特になし。

審査結果の所見と留意事項への対応

上記のように、公募研究の採択予定数が十分でないため件数を増やすべきであること、さらに公募研究の件数を増やすにあたって研究費の減額は避けるべきであるとのコメントを審査委員から頂いた。このコメントに従って、当初10件であった公募研究の採択件数を12件に増加させた。その際、公募研究にかかる年間500万円の研究費は据え置いたため、年間計1,000万円の研究費が不足した。この不足分は、それぞれの計画研究班員が研究費の見直しをおこない、当初配分予算額に応じた額を拠出することによって充填した。

平成30年4月に15件の公募研究を採択した。うち2件が同年度の途中で辞退したため、新たに2件を追加した。

2. 中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況

本領域の中間審査における所見

中間評価:A(研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる)

本研究領域では生物の性を、旧来のオスとメスとに分けられる二項対立的表現型ではなく、遺伝・内分泌・環境の3要因により変化する連続した表現型として捉える新たな性の概念を提唱することを目的としている。これまでの研究期間では魚類、爬虫類、両生類などにおける多様な性決定機構の解明に取り組んだ。様々な生物種の性決定の仕組みが幅広く研究されている点は興味深く、個別研究には優れた成果も収められている。

性の揺らぎを左右する内分泌や環境要因の影響についての研究成果から、ステロイドや脂質代謝の変動が性決定要素と成り得る概念が新たに創成されたことは、新学術領域として本研究領域を位置付けるに足る獨創性に富んだ概念を提案するものであり、高く評価できる。今後の研究成果から様々な動物種に見出された性決定の連続性に共通原理を見出し、より融合的な研究として本研究領域が目指す性の再定義へと展開することを期待したい。

公募研究により効果的に研究領域の研究の幅が広がられた。また、アジア性分化研究ネットワークなどの国際的連携もなされており、十分な成果を出している。さらに、研究代表者の年齢が 40 歳以下の公募研究が多いことや、研究メンバーの独立が顕著であったことから、本研究分野の若手研究者育成が実現されている。

事後評価において対応状況を確認する留意事項

特になし。

参考意見

階層的な性決定のしくみについて様々な動物種を対象として解析が行われている点や、代謝による性決定機構の解明など、それぞれの研究成果は評価できるが、性スペクトラムとしての定義のためには統一感に欠けるといった意見があった。

審査結果の所見と留意事項への対応

参考意見にもあるように、本領域では、ほ乳類に限らず、爬虫類、魚類、無脊椎動物などのさまざまな動物種を対象に研究を進めている。実際に、性を決めるメカニズムは種によって多様である。例えば恒温動物であるほ乳類は遺伝的制御によって、変温動物である爬虫類は環境(温度)によって性が決まる。

その一方で、性に関する表現型に着目すると、**どのような生物種でも典型的なオスと典型的なメスの間に位置する表現型を示しうる**ことが本領域研究の推進によって明らかになった。例えば、**立花(計画)**によるほ乳類の卵精巣、**大久保(計画)**による性ホルモン依存的なメダカの生殖行動、**藤原(公募)**によるアゲハチョウのメス擬態などの研究成果である。これらの研究成果を含め、本領域研究で推進された全ての研究成果は、雌雄を二項対立的に分類するのではなく、連続する表現型として捉えるべきとの考え方を強く推進した。このような連続する表現型としての性の捉え方は、領域の発足当初は全く世間に浸透していなかった。しかし領域研究を開始してから 4 年ほど経過すると、NHK の朝の全国放送を始めとし、様々なメディアに取り上げられるようになった。実際に、領域開始時の平成 29 年での性スペクトラム研究に関する新聞報道とネットニュースはどちらも 0 件であったのに対し、領域研究の最終年度である令和 3 年度では、新聞報道が 34 件、ネットニュースが 10 件にのぼった。例えば令和 3 年度には、「雌雄の定義 見直し進む」(静岡新聞)、「性定義の見直し 生物学で進む」(北海道新聞)、「「性」はグラデーション」(北海道新聞)、「性は揺らぐ 生物学の新仮説」(山形新聞)など、本領域の研究成果が新聞(紙媒体)で大きく報道された。「性スペクトラム」の概念は社会一般に着実に浸透したと言える。これは本領域研究の推進でもたらされた大きな成果である。

【以下、非公開部分】

該当なし。

6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定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、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

1) 領域設定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

本申請は、応募時の研究領域として「当該領域の格段の発展・飛躍的な展開を目指すもの」を設定した。2004年度発足の特定領域研究「性分化機構の解明」と、2010年度発足の新学術領域研究「性差構築の分子基盤」によって、我が国の性研究は強力に支えられてきた。これらの領域研究の推進によって脊椎動物の性決定や性分化の分子機構に関する数多くの研究成果を得たのは、前述した通りである。それらの成果を吟味した結果、旧来の「二項対立的な雌雄」から「連続する表現型としての雌雄(スペクトラム)」へと性の概念を変えることが必要であり、このパラダイムシフトこそが性に関する様々な現象を統一的に理解することが可能にするとの結論に至った。議論を重ねた結果、**遺伝、内分泌、環境の三つの要因による性スペクトラム上の定位と移動の分子機構を明らかにすることが、「連続する表現型としての性」との考え方を仮説から定説へと導くために重要であると結論した。**よってA01「遺伝要因と性スペクトラム」、A02「内分泌要因と性スペクトラム」、A03「環境要因と性スペクトラム」の三つの研究項目を設定し、2017年度から「性スペクトラム」研究領域をスタートさせた。

A01計画研究では、性染色体上の性決定遺伝子と性染色体構造の観点から、性スペクトラム上の定位と移動における遺伝的要因の意義を明らかにする。**立花(計画)**は、独自に見出した性決定遺伝子のエピゲノム制御に焦点を当て、その分子機構を明らかにする。**菊池(計画)**は、先行研究で発見した性染色体獲得直後の魚類に着目し、性スペクトラム関連遺伝子が性染色体の異型化を招くことを実証する。**長尾(計画)**は、性染色体不活化が常染色体の遺伝子発現に影響を与えるとの自身の発見に基づき、その分子機構の解明を目指す。これらの研究の成果を統合し、細胞自律的な性スペクトラムの遺伝的基盤を明らかにする。

A02計画研究では、性ステロイドの産生と標的の観点から、内分泌による性スペクトラムの定位と移動のメカニズムを解明する。**諸橋(計画)**は生殖腺と骨格筋における性ステロイド依存的な性スペクトラムの成立と同調の機構、**深見(計画)**は脳を含む各種ヒト器官の性スペクトラムの成立と同調の機構、**大久保(計画)**はメダカ脳における性スペクトラムの成立と同調の機構を明らかにする。

A03計画研究では、栄養、共生、温度の観点から、環境要因による性スペクトラム上の定位と移動のメカニズムを明らかにする。**田中(計画)**は栄養が魚類生殖腺の性転換をもたらすメカニズム、**勝間(計画)**は共生細菌(ボルバキア)感染による宿主の性操作メカニズム、**宮川(計画)**は爬虫類の温度依存型性決定の分子基盤を明らかにする。

計画研究班員による研究で得た重要な成果の**第1は、細胞レベルの性スペクトラムの形成と維持にはヒストン修飾によるエピゲノム制御が重要な役割を担う**との知見である。例えば、細胞のオス化、メス化の度合い規定する因子として、A01の**立花(計画)**と**長尾(計画)**は性染色体上の特定領域の転写抑制的なヒストン修飾の量が必須であることを見出した。そしてA01**菊池(計画)**はブリ類の性染色体の異形化には組み換えを抑制するエピゲノム修飾が関与している可能性を見出した。**第2の成果は、器官レベルでの性スペクトラム形成における性ステロイドの新たな役割を見出したこと**である。例えば、A02**諸橋(計画)**は骨格筋の性差形成において、A02**大久保(計画)**は魚類の性行動において、これまで知られていなかったエストロゲンのユニークな機能を見出した。さらにA02**深見(計画)**は、ヒトの新規男性ホルモンを同定し、それが性分化疾患の発症に関わることを明らかにした。**第3の成果は、生殖腺の性スペクトラム形成に脂質代謝が重要**であるとの成果である。A01**立花(計画)**は、脂質代謝の律速酵素がマウス胎仔期生殖腺のオス化を促進することを見出した。さらにA03の**田中(計画)**と**宮川(計画)**は、発生期の脂質代謝産物が魚類の性転換とは虫類の温度依存的性決定の鍵分子であることを、全くの独立した研究によって見出した。このように独立した複数の研究成果が一つの普遍的なメカニズムに収斂していくことは、領域研究の推進の賜物である。

上述した研究成果は脊椎動物で得られたものである。計画研究では、無脊椎動物を対象とした研究はひとつだけであった。それを補うべく、無脊椎動物を対象とした研究提案を公募班で積極的に採択した。そして**藤原(公募)**、**二橋(公募)**、**加藤(公募)**らが本領域に参画した結果、擬態や環境依存的性決定などの**無脊椎動物に備**

わるユニークな性戦略の分子機構の解明が飛躍的に進んだことは特筆に値する。

下記に示すように、本領域研究の推進によって性研究分野で世界を牽引する数多くの知見を得ることができた。「遺伝、内分泌、環境の三つの要因による性スペクトラム上の定位と移動の分子機構を明らかにする」との領域発足当初の目標を十分に達成したと考えている。

2. 本研究領域により得られた成果

研究項目A01 「遺伝要因と性スペクトラム」

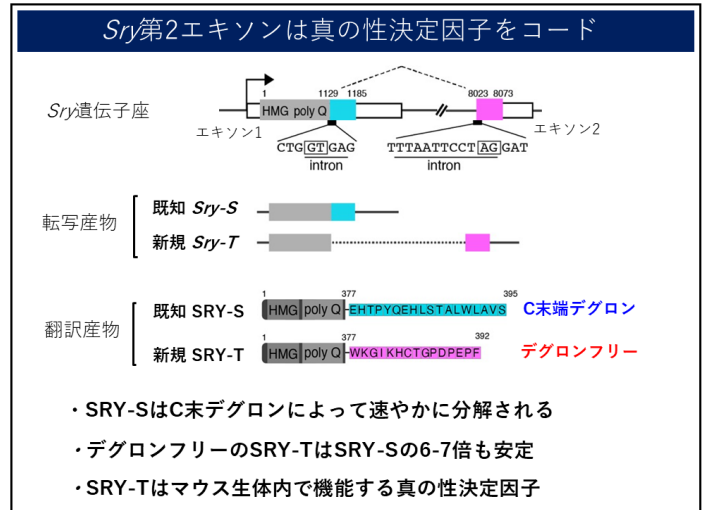
計画研究班

立花(計画)は、マウスをモデルとしてほ乳類性決定遺伝子のエピゲノム制御に関する研究を進めた。特筆すべき成果は、マウス *Sry* 遺伝子座にはこれまで30年間見つからなかった第2エクソンが存在し、それが性決定に必須であることを見出したことである(Science 2020)。本研究によって、単一エクソン型で既知の翻訳産物であるSR_Y-Sはタンパク質分解を受ける機能不全因子であること、複数エクソン型で新規の翻訳産物であるSR_Y-Tはタンパク質分解を受けない真の性決定因子であることが明らかになった(右図)。この成果はFaculty Opinions推薦論文にも取り上げられ、「すべてのほ乳類性の *Sry* は単一エクソン遺伝子である」との性分化の教科書の記載が書き換えられることになった。*Sry* のエピジェネティック制御の発見(Science 2013)に続いて *Sry* のゲノム構造を明らかにしたことは、ほ乳類の性分化研究分野における我が国のプレゼンスの向上に大きく貢献した。

加えて立花(計画)は、生殖腺の性スペクトラムの形成におけるエピゲノム制御の役割を明らかにした。*Sry* 遺伝子座のH3K9me2の量がマウスの胎仔期生殖腺の性スペクトラム上の位置を決めるパラメーターであることを示した(PLoS Genet 2017)。すなわちJmjd1aによるH3K9脱メチル化とGLP/G9a複合体によるH3K9メチル化の拮抗した活性によって、*Sry* の発現レベルがチューニングされる。このチューニングのメカニズムは、胎仔期生殖腺のみならず、初期胚や生殖細胞での遺伝子の発現制御にも働くことも見いだした(Stem Cell Reports 2018, Stem Cell Reports 2020)。XYマウスの生殖腺体細胞において、*Sry* の発現と逆相関してDNAのメチル化が低下することに着目し、その分子機構について解析した。その結果、DNAのヒドロキシメチル化酵素であるTet2が *Sry* 遺伝子座の能動的なDNA脱メチル化を触媒していることを明らかにした(Sci Rep 2019)。さらに、ほ乳類の胎仔期生殖腺の性スペクトラム形成に脂質代謝が関わるとの成果を得た。胎仔期生殖腺の体細胞では、糖や脂質代謝酵素が高発現する。これらのうち、脂質代謝の律速酵素であるCpt1aを欠損させると、XY胎仔の生殖腺体細胞の性がメス化することを見出した。

菊池(計画)は、海産魚類の性染色体の起源を明らかにする研究を行った。アジ類のカンパチの性染色体の参照ゲノム配列を作製して関連解析をおこなった結果、カンパチの性はステロイド代謝酵素Hsd17b1をコードする遺伝子上一塩基多型座により決定されているとの新たな事実を発見した(Curr Biol, 2019)。この研究成果は、胎盤を持たない生物ではステロイドが性決定の実行因子であるという説に関する初めての決定的な証拠を提示した。また本論文は、Faculty Opinions推薦論文にも取り上げられている。さらに、トラフグ属魚類がもつ性決定遺伝子Amhr2は、クサフグ、ショウサイフグ、ナシフグにおいてそのゲノム上の位置が異なることを見出した(PNAS, in press)。この発見により、性決定遺伝子近傍に「オス表現型に関与する遺伝子」(性スペクトラム上の位置定位に関わる遺伝子)が集積してしまったがゆえに、性決定遺伝子は動き回らざるをえなくなったという仮説を提唱した。

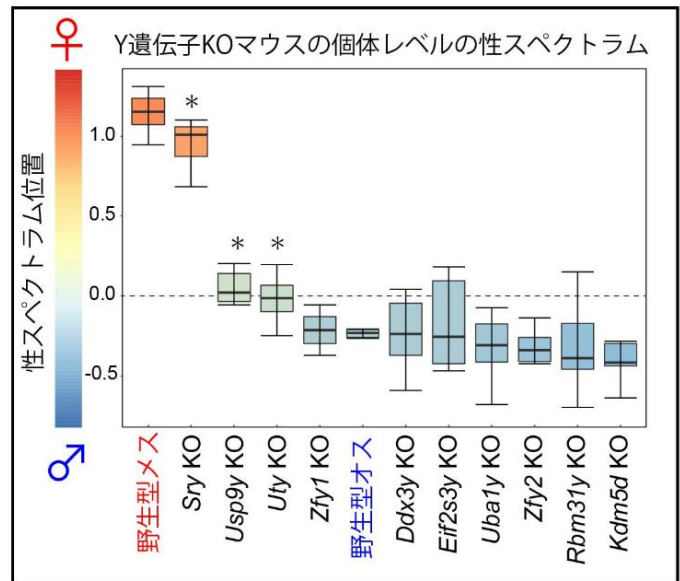
長尾(計画)は、ほ乳類性染色体のヘテロクロマチンの構造と機能に関する研究を進めた。不活性X染色体のヘテロクロマチン構造に必要なSmchd1の機能を明らかにした。Smchd1は、分化の過程で不活性化を維持するために必要であること、不活性X染色体全域に渡って形成される抑制型ヒストン修飾パターンの形成に必要であることを明らかにした(Development 2018)。また、深見(計画)との共同研究により、SMCHD1の機能喪失変異がヒト疾患の新たな発症要因であることを見出した(Sci Rep 2020)。



公募研究班

林(公募)は、マウス胎仔生殖細胞の代謝経路が、未分化生殖細胞の性分化、オス胎仔生殖細胞の精原細胞への分化、あるいはメス胎仔生殖細胞の卵胞形成の制御に寄与することを示した(Biol Reprod 2010, Biol Reprod 2021)。立花(計画)との共同研究により、生殖細胞の分化における DNA メチル化とヒストンのメチル化の役割を明らかにした(PLoS One 2018)。藤原(公募)は、シロオビアゲハの擬態と性戦略が擬態スーパーゼーン内の *doublesex(dx)* や他の遺伝子によってどのように制御されているのか、さらにこれらの擬態スーパーゼーンがどのような進化プロセスをたどったのかに関して、4 年間で数々の先駆的な研究成果を発表した(Sci Adv 2018, Sci Adv 2019, Commun Biol 2019, iScience 2020, Sci Rep 2020, Sci Adv 2021)。また、トランスポゾンが性関連遺伝子のゲノム進化を促進したとの研究成果が、昆虫の擬態遺伝子の進化に関する研究(藤原)と、ほ乳類の性決定遺伝子の第 2 エキソンの進化(立花)で示されたことは、本領域研究による注目すべき成果のひとつである。

的場(公募)は、マウスの雌雄について網羅的な表現型解析を行い、そのデータを統合・圧縮する統計手法を開発することで、性スペクトラムを個体レベルおよび器官レベルで表現する手法を開発した。このプラットフォームを用いて Y 染色体上にある 10 個の遺伝子のノックアウトマウスを解析したところ、*Sry* 以外にも *Usp9y* や *Uty* などの Y 染色体上の遺伝子が性スペクトラムに影響を与えることを明らかにした(右図)。小林(公募)は、ある遺伝子変異マウスでは小眼球症に酷似した表現型が雌にのみ現れることを見出し、この性差を生み出す原因に、X 染色体の不活性化におけるエピジェネティック制御の異常が関与することを明らかにした(Nat Commun 2018)。二橋(公募)は、トンボの多くの種ではオスに擬態する「オス型メス」が出現することに着目し、ワックスによる性特異的な体色変化と性分化に関する分子機構を明らかにした(eLife 2019)。また色鮮やかな成虫への変態に必須な転写因子を同定することにも成功した(PNAS 2022)。坂井(公募)は、ショウジョウバエの高次脳機能(トラウマ記憶)を解析し、トラウマ記憶の形成には *fru* 遺伝子の発現が必要であることを明らかにした(J Neurosci 2019)。吉野(公募)は、マウス ES 細胞を材料とし、妊孕性を有する雌性生殖巣オルガノイドを世界で初めて構築することに成功した(Science 2021)。本研究は Faculty Opinions 推薦論文に取り上げられた。また本研究は、立花(計画)および諸橋(計画)との領域内共同研究による成果でもある。高田(公募)は、マウス *Sox9* の発現調節機構について遺伝学的手法で解析を進めた。その結果、*Sox9* の生殖腺での発現に関わるエンハンサーの配列の中に、これまで未同定だったオス化に必須の配列を見出した。



研究項目A02 「内分泌要因と性スペクトラム」

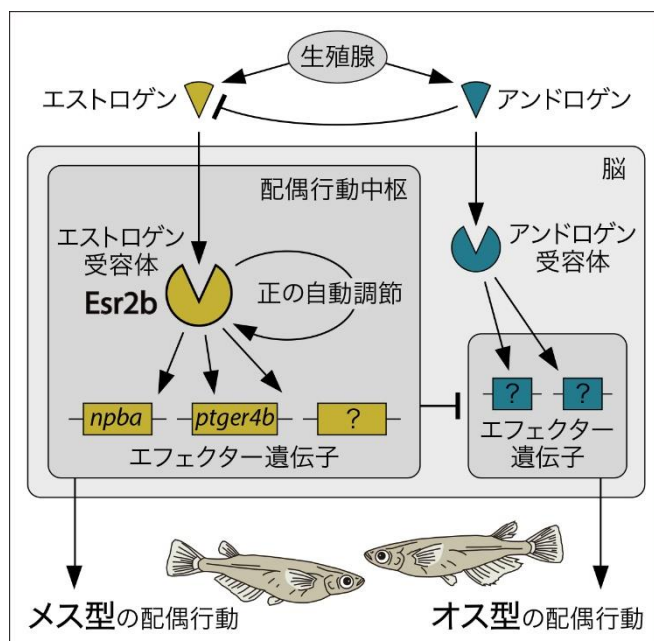
計画研究班

諸橋(計画)は、ほ乳類細胞の代謝関連遺伝子の性差構築の分子機構を明らかにする研究を進めた。核内受容体型転写因子である Ad4BP がステロイド合成系や解糖系に加え、コレステロール代謝、NADPH 産生系を制御することを明らかにした(Commun Biol 2019)。XY と XX ライディッヒ細胞の遺伝子発現解析から、XY と XX 細胞ではコレステロール代謝に関与する遺伝子発現が異なっており、それが H3K4me3 の分布と相関することを明らかにした(Sci Rep 2021)。さらに骨格筋の性差に着目し、雌雄のエネルギー代謝の性差は性ホルモン非依存的な PFKFB3 遺伝子と女性ホルモン依存的な PDK4 遺伝子の二つによって制御されていることを見出した(Commun Biol 2021)。

深見(計画)は、ヒトの性関連疾患の発症機構を明らかにする研究を進めた。(i)性分化疾患、生殖機能障害、性成熟疾患を招く新たな遺伝学的異常の発見 (Endocr J. 2021, Am J Med Genet A 2021, Endocr Soc

2021)、(ii) 新規ヒト男性ホルモン (11-oxyandrogen) の生理的および病的意義の解明 (Steroids 2021, Hum Reprod 2020, Endocr J 2018)、(iii) 初期胚の X 染色体不活性化と異数性レスキューの時期の同定 (Front Genet 2020, Hum Reprod 2019)、(iv) 胎児期低栄養が性分化に与える影響の理解 (J Endocr Soc 2022)、(v) 健常小児や胎盤における性ホルモン代謝の解明 (Eur J Endocrinol 2021, Endocr Connect 2021) に関する成果を上げた。

大久保(計画)は、大久保は、自身が見つけたメス特異的な性ステロイド応答性ニューロン (FeSP ニューロン) に着目し、魚類の性行動パターンと性指向の性スペクトラムを規定する機構の解明に取り組んだ。一連の解析により、生殖腺から放出されたエストロゲンが FeSP ニューロンに届くと、エストロゲン受容体の一種 *Esr2b* を介して神経ペプチド *Npba* やプロスタグランジン受容体 *Ptger4b* などの転写が活性化され、性行動パターンと性指向のメス化と脱オス化が可逆的に進むという機構を見出した (eLife 2019; Curr Biol 2021)。一方、生殖腺から放出されたアンドロゲンには性行動パターンと性指向を可逆的にオス化させる作用があることを見出した (Curr Biol 2021)。これらの結果から、魚類の性行動パターンと性指向の性スペクトラムは、エストロゲンとアンドロゲンの量的バランスに応じて一過性に成立することが明らかとなった(右図)。



公募研究班

神田(公募)は、メダカのストレス応答性・に関わる脳下垂体ホルモンの雌雄差の原因が、生殖腺の性ホルモンによるものであることを明らかにした (Sci Rep 2019)。また、大久保(計画)との連携により、メダカを使った単一細胞イメージング実験系をセットアップした。菊水(公募)は、オスマウスの呈する超音波音声の内分泌制御様式を同定した (Front Psychol 2021, Dev Psychobiol 2021)。さらに社会構造の変化と内分泌操作によるオスマウス超音波音声のスペクトラム変化を解析し、社会構造に依存する成分と、内分泌に依存する成分を見出した (Exp Anim 2020)。竹内(公募)は、メダカの脳で遺伝子発現プロファイルに性差がある細胞種を同定することを目的として、メダカ成体脳を用いた scRNA-seq (シングルセルトランスクリプトーム) のプロトコール構築を行った (Dev Growth Differ 2021)。荻野(公募)は、ニホンメダカ臀鰭をモデルに RNA-seq、ATAC-seq、Cut&Run を用いた連鎖解析を行い、AR が位置情報を担う *HoxC* と相互作用し、二次性徴の組織特異性を制御している可能性を見出した。また、インドネシアメダカとニホンメダカの比較解析から、*Hand2* 遺伝子の種間変異による *Shh* 遺伝子のアンドロゲン応答能の相違が、二次性徴の種差(サイズ)を規定する遺伝的要因であることを見出した。本研究は、諸橋(計画)、大久保(計画)、宮川(計画)らとの共同研究で進められた。

研究項目A03 「環境要因と性スペクトラム」

計画研究班

田中(計画)は、環境因子が生殖腺の性転換をもたらす仕組みについて、メダカをモデルとして研究を進めた。その結果、生殖腺がどちらの性にもなれる分子機構を明らかにした(次頁の図)。体細胞では CoA 産生を介した脂質合成がオス化に必須の遺伝子 *dmrt1* の発現を抑制している。環境要因などによってこの脂質合成が抑制されると遺伝的メスがオス化する (Biol Open 2020)。この発見は、脂質代謝が体細胞に働きかけて生殖腺の性に影響を与えること世界で初めて明らかにした。一方の生殖細胞ではメス化遺伝子 *foxl3* によってろ胞形成モジュールとメス型減数分裂モジュールが駆動し、*figla* が発現するまで、*fbxo47* や *lhx8b* が精子形成を抑制することが明らかとなった (Dev Biol 2019, PNAS 2020)。この抑制が働かないと卵巣中でも精子様細胞が出現する。これら機

構が遺伝的性を示す動物における生殖腺が、環境によって性スペクトラムを示す基盤であることを見出した。

勝間(計画)は、共生細菌ボルバキアがチョウ目昆虫においてオス特異的致死(オス殺し)を誘導するメカニズムの解明を行った。ボルバキア感染胚子を用いた実験から(Biochem Biophys Res Commun 2018)、ボルバキアが細胞質において、オス化と遺伝子量補償を司る Masc タンパク質と相互作用することが示唆された。ボルバキア感染培養細胞を用いた生化学的な解析により、Masc の N 末端に結合する新規ボルバキアタンパク質 Oscar

を同定した。Oscar はさまざまなチョウ目昆虫由来の Masc に結合し、プロテアソーム経路による Masc の分解を誘導した。Oscar cRNA を用いたインジェクション実験の結果、Oscar のみでカイコとアワノメイガにおいて完全なオス殺しを誘導することに成功した。これらの結果から、Oscar が追い求めたボルバキアのオス殺し因子であることが判明した(論文投稿中)。

宮川(計画)は、温度受容の分子基盤として、TRP チャネルが普遍的な環境受容因子であることを示した。さらに、温度環境と性分化をつなぐ鍵因子の候補として、パントテン酸及びその代謝経路を同定し、動物に共通して性スペクトラムの基盤を形成する因子であることを示唆するデータを得た。立花(計画)とマウスの外部生殖器形成におけるアンドロゲンシグナルの役割に関する共同研究を行い、共著論文を発表した(Biol Reprod 2021)。

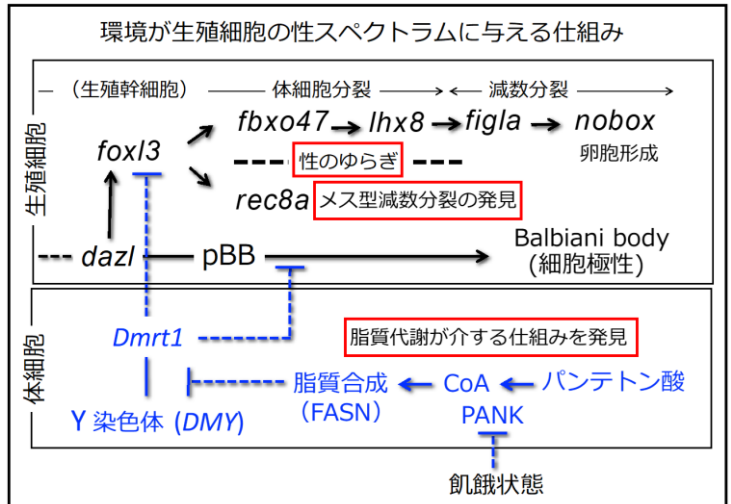
公募研究班

加藤(公募)は、ミジンコを用いた環境依存的な性決定の分子機構を明らかにした。良好な環境下では、オス決定遺伝子座 *Dsx1* が HP1_1 によるヘテロクロマチン化される。また良好な環境下では *Dsx1* がストキャスティックに転写された場合においても Shep/CELF1 によって *Dsx1* mRNA の翻訳が抑制され、メスへと分化する。一方で環境ストレス下では、長鎖非コード RNA ダパールが発現し、これが *Dsx1* のヘテロクロマチン化や、*Dsx1* mRNA の翻訳抑制を解除し、オスへと分化することを見出した(Curr Biol 2018, PLoS Genet 2021)。

領域内共同研究による成果

領域内共同研究による原著論文は、2019 年に行われた中間評価の時点ではわずか 3 報だったのに対し、2022 年 5 月の時点では 21 報に激増している。総括班活動による研究支援の強化策、および領域会議や若手研究者交流会を介した自発的な共同研究推進の方策が成功したことの証左である。以下に領域内共同研究による具体的な成果の例を抜粋する。

大久保(計画)と神田(公募)による共同研究によって、メダカにおいてエストロゲン依存的に性的二型を示すニューロンを同定し、その性質を明らかにした(Endocrinology 2019)。深見(計画)と諸橋(計画)による共同研究によって、子宮内低栄養がテストステロン産生と精子数の減少を引き起こすことを明らかにした(J Endo Soc 2022)。深見(計画)、諸橋(計画)、高田(公募)による共同研究によって、ミスセンス変異をもつ核内受容型転写因子 NR5A1 は 46,XX 性分化疾患発症の病原性バリエントである可能性が示された(Hum Mut 2017)。深見(計画)と長尾(計画)による共同研究によって、ヘテロクロマチン化促進因子 SMCHD1 の希少なバリエントが下垂体ホルモンの低産生疾患発症の病原性バリエントであることが示された(Sci Rep 2020)。宮川(計画)と高田(公募)による共同研究によって、マウス外生殖器におけるアンドロゲン受容体の転写制御機構が明らかになった(PNAS 2021)。吉野(公募)、諸橋(計画)、立花(計画)による共同研究によって、ES 細胞のみを材料とする卵巣オルガノイドの作製に世界で初めて成功した。



【以下、非公開部分】

該当なし。

7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和4年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

研究項目 A01 遺伝要因 計画研究

1. Kabir A, Ieda R, Hosoya S, Fujikawa D, Atsumi K, Tajima S, Nozawa A, Koyama T, Hirase S, Nakamura N, Kadota M, Nishimura O, Kuraku S, Nakamura Y, Kobayashi H, Toyoda A, Tasumi S, *Kikuchi K (2022) Repeated translocation of a supergene underlying rapid sex chromosome turnover in Takifugu pufferfish. **Proc Natl Acad Sci USA** (in press)
2. Maeda R, *Tachibana M (2022) HP1 maintains protein stability of H3K9 methyltransferases and demethylases. **EMBO Rep** 23:e53591
3. Miyawaki S, Kuroki S, Maeda R, Okashita N, Koopman P, *Tachibana M (2020) The mouse *Sry* locus harbors a cryptic exon that is essential for male sex determination. **Science** 370:121–124
4. Kuroki S, Maeda R, Yano M, Kitano S, Miyachi H, Fukuda M, Shinkai Y, *Tachibana M (2020) H3K9 demethylases JMJD1A and JMJD1B control prospermatogonia to spermatogonia transition in mouse germline. **Stem Cell Rep** 15:424–438
5. Miura H, Takahashi S, Shibata T, Nagao K, Obuse C, Okumura K, Ogata M, *Hiratani I, *Takebayashi SI (2020) Mapping replication timing domains genome wide in single mammalian cells with single-cell DNA replication sequencing. **Nat Protoc** 15:4058–4100
6. Miyawaki S, *Tachibana M (2019) Role of epigenetic regulation in mammalian sex determination. **Curr Top Dev Biol** 134:195-221
7. Koyama T, Nakamoto M, Morishima K, Yamashita R, Yamashita T, Sasaki K, Kuruma Y, Mizuno N, Suzuki M, Okada K, Ieda R, Uchino T, Tasumi S, Hosoya S, Uno S, Koyama J, Toyoda A, *Kikuchi K, *Sakamoto T (2019) A single nucleotide polymorphism in a steroidogenic enzyme is associated with phenotypic sex in *Seriola* fishes. **Curr Biol** 29:1901–1909.e8
8. Takahashi S, Miura H, Shibata T, Nagao K, Okumura K, Ogata M, Obuse C, *Takebayashi SI, *Hiratani I (2019) Genome-wide stability of the DNA replication program in single mammalian cells. **Nat Genet** 51:529–540
9. Kuroki S, Nakai Y, Maeda R, Okashita N, Akiyoshi M, Yamaguchi Y, Kitano S, Miyachi S, Nakato R, Ichiyanagi K, Shirahige K, Kimura H, Shinkai Y, *Tachibana M (2018) Combined loss of *Jmjd1a* and *Jmjd1b* reveals critical roles for H3K9 demethylation in the maintenance of embryonic stem cells and early embryogenesis. **Stem Cell Rep** 10:1340–1354
10. Sakakibara Y, *Nagao K, Blewitt M, Sasaki H, Obuse C, *Sado T (2018) Role of SmcHD1 in establishment of epigenetic states required for the maintenance of the X-inactivated state in mice. **Development** 145:dev166462
11. Kuroki S, Okashita N, Baba S, Maeda R, Miyawaki S, Yano M, Yamaguchi M, Kitano S, Miyachi H, Itoh A, Yoshida M, *Tachibana M (2017) Rescuing the aberrant sex development of H3K9 demethylase *Jmjd1a*-deficient mice by modulating H3K9 methylation balance. **PLoS Genet** 13:e1007034
12. [招待講演] Tachibana M (2019.5) Dynamic regulation of H3K9 methylation in germ cell development. Gordon Research Conferences on Germinal Stem Cell Biology, Hong Kong

研究項目 A01 遺伝要因 公募研究

1. Hada M, Miura H, Tanigawa A, Matoba S, Inoue K, Ogonuki N, Hirose M, Watanabe N, Nakato R, Fujiki K, Hasegawa A, Sakashita A, Okae H, Miura K, Shikata D, Arima T, Shirahige K, Hiratani I, *Ogura A (2022) Highly rigid H3.1/H3.2-H3K9me3 domains set a barrier for cell fate reprogramming in trophoblast stem cells. **Genes Dev** 36:84–102
2. Morioka S, Nakanishi H, Yamamoto T, Hasegawa J, Tokuda E, Hikita T, Sakihara T, Kugii Y, Oneyama C, Yamazaki M, Suzuki A, *Sasaki J, *Sasaki T (2022) A mass spectrometric method for in-depth profiling of

- phosphoinositide regioisomers and their disease-associated regulation. **Nat Commun** 13:83–91
3. Okude G, Moriyama M, Kawahara-Miki R, Yajima S, Fukatsu T, *[Futahashi R](#) (2022) Molecular mechanisms underlying metamorphosis in the most-ancestral winged insect. **Proc Natl Acad Sci USA** 119:e2114773119
 4. Tsuji-Hosokawa A, Ogawa Y, Tsuchiya I, Terao M, *[Takada S](#) (2022) Human *SRY* expression at the sex-determining period is insufficient to drive testis development in mice. **Endocrinology** 163:bqab217
 5. *Okude G, *[Futahashi R](#) (2021) Pigmentation and color pattern diversity in Odonata. **Curr Opin Genet Dev** 69:14–20
 6. Yoda S, Sakakura K, Kitamura T, KonDo Y, Sato K, Ohnuki R, Someya I, Komata S, Kojima T, Yoshioka S, *[Fujiwara H](#) (2021) Genetic switch in UV response of mimicry-related pale-yellow colors in Batesian mimic butterfly, *Papilio polytes*. **Sci Adv** 7:eabd6475
 7. Mori Y, Takashima S, Kanatsu-Shinohara M, Yi Z, *[Shinohara T](#) (2021) Cdc42 is required for male germline niche development in mice. **Cell Rep** 36:109550
 8. Morimoto H, Ogonuki N, Kanatsu-Shinohara M, Matoba S, Ogura A, *[Shinohara T](#) (2021) Spermatogonial stem cell transplantation into nonablated mouse recipient testes. **Stem Cell Rep** 16:1832–1844
 9. Morimoto H, Yamamoto T, Miyazaki T, Ogonuki N, Ogura A, Tanaka T, Kanatsu-Shinohara M, Yabe-Nishimura C, Zhang H, Pommier Y, Trumpp A, *[Shinohara T](#) (2021) An interplay of NOX1-derived ROS and oxygen determines the spermatogonial stem cell self-renewal efficiency under hypoxia. **Genes Dev** 35:250–260
 10. [Yoshino T](#), Suzuki T, Nagamatsu G, Yabukami H, Ikegaya M, Kishima M, Kita H, Imamura T, Nakashima K, Nishinakamura R, [Tachibana M](#), Inoue M, [Morohashi K](#), *Hayashi K (2021) Generation of ovarian follicles from mouse pluripotent stem cells. **Science** 373:eabe0237
 11. Hara S, Terao M, Tsuji-Hosokawa A, Ogawa Y, *[Takada S](#) (2021) Humanization of a tandem repeat in IG-DMR causes stochastic restoration of paternal imprinting at mouse *Dlk1-Dio3* domain. **Hum Mol Genet** 30:564–574
 12. Jin H, Yoda S, Liu L, Kojima T, *[Fujiwara H](#) (2020) Notch and Delta control the switch and formation of camouflage patterns in caterpillars. **iScience** 23:101315
 13. Kanatsu-Shinohara M, Ogonuki N, [Matoba S](#), [Ogura A](#), *[Shinohara T](#) (2020) Autologous transplantation of spermatogonial stem cells restores fertility in congenitally infertile mice. **Proc Natl Acad Sci USA** 117:7837–7844
 14. *[Shinohara T](#), Kanatsu-Shinohara M (2020) Transgenesis and genome editing of mouse spermatogonial stem cells by lentivirus pseudotyped with Sendai virus F protein. **Stem Cell Rep** 14:447–461
 15. *Inoue K, Ogonuki N, Kamimura S, Inoue H, [Matoba S](#), Hirose M, [Honda A](#), Miura K, Hada M, Hasegawa A, Watanabe N, Dodo Y, Mochida K, *[Ogura A](#) (2020) Loss of H3K27me3 imprinting in the Sfbmt2 miRNA cluster causes enlargement of cloned mouse placentas. **Nat Commun** 11:2150
 16. Hirose M, [Honda A](#), Fulka H, Tamura-Nakano M, Matoba S, Tomishima T, Mochida K, Hasegawa A, Nagashima K, Inoue K, Ohtsuka M, Baba T, Yanagimachi R, *[Ogura A](#) (2020) Essential role of acrosin in fertilization: reinvestigation using gene-knockout hamsters. **Proc Natl Acad Sci USA** 117:2513–2518
 17. Inami S, Sato S, Kondo S, Tanimoto H, Kitamoto T, *[Sakai T](#) (2020) Environmental light is required for maintenance of long-term memory in *Drosophila*. **J Neurosci** 40:1427–1439
 18. Iijima T, Yoda S, *[Fujiwara H](#) (2019) The mimetic wing pattern of *Papilio polytes* butterflies is regulated by a *doublesex*-orchestrated gene network. **Commun Biol** 2:257
 19. Jin H, Seki T, Yamaguchi J, *[Fujiwara H](#) (2019) Pre-patterning of *Papilio xuthus* caterpillar camouflage is controlled by three homeobox genes: *clawless*, *abdominal-A* and *Abdominal-B*. **Sci Adv** 5:eaav7569
 20. *Kanatsu-Shinohara M, Yamamoto T, Toh H, Kazuki Y, Kazuki K, Imoto J, Ikeo K, Oshima M, Shirahige K, Iwama A, Nabeshima Y, Sasaki H, *[Shinohara T](#) (2019) Aging of spermatogonial stem cells by Jnk-mediated glycolysis activation. **Proc Natl Acad Sci USA** 116:16404–16409
 21. *[Matoba S](#), Nakamuta S, Miura K, Hirose M, Shiura H, Kohda T, Nakamuta N, *[Ogura A](#) (2019) Paternal knockout of Slc38a4/SNAT4 causes placental hypoplasia associated with intrauterine growth restriction in mice. **Proc Natl Acad Sci USA** 116:21047–21053
 22. *[Futahashi R](#), Yamahama Y, Kawaguchi M, Mori N, Ishii D, Okude G, Hirai Y, Kawahara-Miki R, Yoshitake K,

- Yajima S, Hariyama T, Fukatsu T (2019) Molecular basis of wax-based color change and UV reflection in dragonflies. **eLife** 8:e43045
23. Iijima T, Kajitani R, Komata S, Lin C-P, Sota T, Itoh T, *Fujiwara H (2018) Parallel evolution of Batesian mimicry supergene in two *Papilio* butterflies, *P. polytes* and *P. memnon*. **Sci Adv** 4:eaa05416
 24. Watanabe S, Kanatsu-Shinohara M, Ogonuki N, Matoba S, Ogura A, *Shinohara T (2018) *In vivo* genetic manipulation of spermatogonial stem cells and their microenvironment by adeno-associated viruses. **Stem Cell Rep** 10:1551–1564
 25. Mochizuki K, Tando Y, Sekinaka T, Otsuka K, Hayashi Y, Kobayashi H, Kamio A, Ito-Matsuoka Y, Takehara A, Kono T, Osumi N, *Matsui Y (2018) SETDB1 is essential for mouse primordial germ cell fate determination by ensuring BMP signaling. **Development** 145:dev164160
 26. #Mochizuki K, #Hayashi Y, #Sekinaka T, Otsuka K, Ito-Matsuoka Y, Kobayashi H, Oki S, Takehara A, Kono T, Osumi N, *Matsui Y (2018) Repression of somatic genes by selective recruitment of HDAC3 by BLIMP1 is essential for mouse primordial germ cell fate determination. **Cell Rep** 24:2682–2693.e6 (#equal contribution)
 27. *Honda A (2018) Applying iPSCs for preserving endangered species and elucidating the evolution of mammalian sex determination. **Bioessays** 40:e1700152
 28. Matoba S, Wang H, Jiang L, Lu F, Iwabuchi KA, Wu X, Inoue K, Yang L, Press W, Lee JT, Ogura A, Shen L, *Zhang Y (2018) Loss of H3K27me3 imprinting in somatic cell nuclear transfer embryos disrupts post-implantation development. **Cell Stem Cell** 23:343–354
 29. Hosoi Y, Soma M, Shiura H, Sado T, Hasuwa H, Abe K, Kohda T, Ishino F, *Kobayashi S (2018) Female mice lacking Ftx lncRNA exhibit impaired X-chromosome inactivation and a microphthalmia-like phenotype. **Nat Commun** 9:3829
 30. Takahashi S, *Kobayashi S, *Hiratani I (2018) Epigenetic differences between naïve and primed pluripotent stem cells. **Cell Mol Life Sci** 75:1191–1203
 31. *Matoba S, Zhang Y (2018) Somatic cell nuclear transfer reprogramming: mechanisms and applications. **Cell Stem Cell** 23:471–485
 32. [受賞] 鈴木雅京 (2022.3) 日本蚕糸学会賞 (一般社団法人日本蚕糸学会)
 33. [受賞] 鈴木雅京 (2021.10) 貞明皇后記念蚕糸科学賞 (一般財団法人大日本蚕糸会)
 34. [受賞] の場章悟 (2019.4) 文部科学大臣表彰若手科学者賞
 35. [受賞] 林陽平 (2018.9) 匂坂記念賞 (公益財団法人長陵医学振興会)

研究項目 A02 内分泌要因 計画研究

1. Christianto A, Baba T, Takahashi F, Inui K, Inoue M, Suyama M, Ono Y, Ohkawa Y, *Morohashi K (2021) Sex differences in metabolic pathways are regulated by *Pfkfb3* and *Pdk4* expression in rodent muscle. **Commun Biol** 4:1264
2. Yamashita J, Nishiike Y, Fleming T, Kayo D, *Okubo K (2021) Estrogen mediates sex differences in preoptic neuropeptide and pituitary hormone production in medaka. **Commun Biol** 4:948
3. Nishiike Y, Miyazoe D, Togawa R, Yokoyama K, Nakasone K, Miyata M, Kikuchi Y, Kamei Y, Todo T, Ishikawa-Fujiwara T, Ohno K, Usami T, Nagahama Y, *Okubo K (2021) Estrogen receptor 2b is the major determinant of sex-typical mating behavior and sexual preference in medaka. **Curr Biol** 31:1699–1710
4. Mastubara K, Yanagida K, Nagai T, Kagami M, *Fukami M (2020) *De novo* small supernumerary marker chromosomes arising from partial trisomy rescue. **Front Genet** 11:132
5. *Fukami M, Fujisawa Y, Ono H, Jinno T, Ogata T (2020) Human spermatogenesis tolerates massive size reduction of the pseudoautosomal region. **Genome Biol Evol** 12:1961–1964
6. *Nagasaki K, Takase K, Numakura C, Homma K, Hasegawa T, Fukami M (2020) Foetal virilisation caused by overproduction of non-aromatisable 11-oxygenated C19 steroids in maternal adrenal tumour. **Hum Reprod** 35:2609–2612
7. Yamashita J, Takeuchi A, Hosono K, Fleming T, Nagahama Y, *Okubo K (2020) Male-predominant galanin mediates androgen-dependent aggressive chases in medaka. **eLife** 9:e59470
8. Yoshida T, Miyado M, Mikami M, Suzuki E, Kinjo K, Matsubara K, Ogata T, Akutsu H, Kagami M, *Fukami M

- (2019) Aneuploid rescue precedes X-chromosome inactivation and increases the incidence of its skewness by reducing the size of the embryonic progenitor cell pool. **Hum Reprod** 34:1762–1769
9. Hiraki-Kajiyama T, Yamashita J, Yokoyama K, Kikuchi Y, Nakajo M, Miyazoe D, Nishiike Y, Ishikawa K, Hosono K, Kawabata-Sakata Y, Ansai S, Kinoshita M, Nagahama Y, *Okubo K (2019) Neuropeptide B mediates female sexual receptivity in medaka fish, acting in a female-specific but reversible manner. **eLife** 8:e39495
 10. Kikuchi Y, Hiraki-Kajiyama T, Nakajo M, Umatani C, Kanda S, Oka Y, Matsumoto K, Ozawa H, *Okubo K (2019) Sexually dimorphic neuropeptide B neurons in medaka exhibit activated cellular phenotypes dependent on estrogen. **Endocrinology** 160:827–839
 11. Baba T, Otake H, Inoue M, Sato T, Ishihara Y, Moon J-Y, Tsuchiya M, Miyabayashi K, Ogawa H, Shima Y, Wang L, Sato R, Yamazaki T, Suyama M, Nomura M, Choi M-H, Ohkawa Y, *Morohashi K (2018) Ad4BP/SF-1 regulates cholesterol synthesis to boost the production of steroids. **Commun Biol** 1:18
 12. [受賞] 諸橋憲一郎 (2021.4) 日本内分泌学会賞 (一般社団法人日本内分泌学会)
 13. [受賞] 緒方勤 (2019.5) 日本内分泌学会賞 (一般社団法人日本内分泌学会)
 14. [受賞] 深見真紀 (2019.5) 藤枝賞 (Kenji Fujieda Prize) (一般社団法人日本小児内分泌学会)
 15. [受賞] 深見真紀 (2018.3) 小児医学川野賞 (公益財団法人川野小児医学奨学財団)
 16. [受賞] 大久保範聡 (2017.11) 日本比較内分泌学会奨励賞 (日本比較内分泌学会)
 17. [招待講演] Fukami M (2019.4) New aspects in human sex development. Pediatric Academic Societies Meeting (Topic symposium), Baltimore, MD, USA
 18. [招待講演] Morohashi K (2018.12) Ad4BP/SF-1 more than a regulator of adrenal steroids. 18th International Congress of Endocrinology (Symposium "Adrenal Steroids; new steroids, new functions, new therapies"), Cape Town, South Africa
 19. [招待講演] Morohashi K (2017.4) History of fetal Leydig cells. The Endocrine Society Annual Meeting 2017 (Symposium "Life history of Leydig and Sertoli cells"), Orlando, FL, USA

研究項目 A02 内分泌要因 公募研究

1. Tomihara S, Oka Y, *Kanda S (2021) Establishment of open-source semi-automated behavioral analysis system and quantification of the difference of sexual motivation between laboratory and wild strains. **Sci Rep** 11:10894
2. *Kikusui T, Shima Y, Sonobe M, Yoshida Y, Nagasawa M, Nomoto K, Mogi K (2021) Testosterone regulates the emission of ultrasonic vocalizations and mounting behavior during different developmental periods in mice. **Dev Psychobiol** 63:725-733
3. Kishimoto Y, Nishiura I, Hirata W, Yuri S, Yamamoto N, Ikawa M, *Isotani A (2021) A novel tissue specific alternative splicing variant mitigates phenotypes in *Ets2* frame-shift mutant models. **Sci Rep** 11:8297
4. Hosoya O, Chung M, Ansai S, *Takeuchi H, *Miyaji M (2021) A modified Tet-ON system minimizing leaky expression for cell-type specific gene induction in medaka fish. **Dev Growth Differ** 63:397–405
5. Kayo D, Zempo B, Tomihara S, Oka Y, *Kanda S (2019) Gene knockout analysis reveals essentiality of estrogen receptor β 1 (Esr2a) for female reproduction in medaka. **Sci Rep** 9:8868
6. Kamimura I, Watarai A, Takamura T, Takeo A, Miura K, Morita H, Mogi K, *Kikusui T (2019) Gonadal steroid hormone secretion during the juvenile period depends on host-specific microbiota and contributes to the development of odor preference. **Dev Psychobiol** 61:670–667
7. [招待講演] Kikusui T (2021.2) Oxytocin mediates emotional tears in animals via mechanisms in the lacrimal gland. Society for Social Neuroscience 2020 Annual Meeting (online)
8. [招待講演] Kanda S (2018.7) Role of GnRH in the gonadotropin release: changes during vertebrate evolution. 8th Intercongress of the Asia Oceania Society for Comparative Endocrinology, Sydney, Australia

研究項目 A03 環境要因 計画研究

1. Shigematsu M, Kawamura T, Morichika K, Izumi N, Kiuchi T, Honda S, Pliatsika V, Matsubara R, Rigoutsos I, Katsuma S, Tomari Y, *Kirino Y (2021) RNase κ promotes robust piRNA production by generating 2',3'-cyclic phosphate-containing precursors. **Nat Commun** 12:4498

2. *Lee J, Nishiyama T, Shigenobu S, Yamaguchi K, Suzuki Y, Shimada T, Katsuma S, Kiuchi T (2021) The genome sequence of *Samia ricini*, a new model species of lepidopteran insect. **Mol Ecol Resour** 21:327–339
3. Kajioka S, Suzuki K, Matsushita S, Hino S, Sato T, Takada S, Isono K, Takeo T, Kajimoto M, Nakagata N, Nakao M, Suyama M, DeFalco T, Miyagawa S, *Yamada G (2021) Sexual fate of murine external genitalia development: conserved transcriptional competency for male-biased genes in both sexes. **Proc Natl Acad Sci USA** 118:e2024067118
4. Kikuchi M, Nishimura T, Ishishita S, Matsuda, *Tanaka M (2020) *foxl3*, a sexual switch in germ cells, initiates two independent molecular pathways for commitment to oogenesis in medaka. **Proc Natl Acad Sci USA** 117:12174–12181
5. Izumi N, Shoji K, Suzuki Y, Katsuma S, *Tomari Y (2020) Zucchini consensus motifs determine the mechanism of pre-piRNA production. **Nature** 578:311–316
6. *Tanaka M (2019) Regulation of germline cell sex identity in medaka. **Curr Top Dev Biol** 134:151–165
7. Acebedo AR, Suzuki K, Hino S, Alcantara, MC, Haga H, Matsumoto KI, Nakao M, Shimamura K, Takeo T, Nakagata N, Miyagawa S, Nishinakamura R, Adelstein, RS, *Yamada G (2019) Mesenchymal actomyosin contractility is required for androgen-driven urethral masculinization in mice. **Commun Biol** 8:95
8. Nishimura T, Yamada K, Fujimori C, Kikuchi M, Kawasaki T, Siegfried KR, Sakai N, *Tanaka M (2018) Germ cells in the teleost fish medaka have an inherent feminizing effect. **PLoS Genet** 14:e1007259
9. Ogino Y, Tohyama S, Kohno S, Toyota K, Yamada G, Yatsu R, Kobayashi T, Tatarazako N, Sato T, Matsubara H, Lange A, Tyler CR, Katsu Y, Iguchi T, *Miyagawa S (2018) Functional distinctions associated with the diversity of sex steroid hormone receptors ESR and AR. **J Steroid Biochem Mol Biol** 184:38–46
10. Matsushita S, Suzuki K, Murashima A, Kajioka D, Acebedo AR, Miyagawa S, Haraguchi R, Ogino Y, *Yamada G (2018) Regulation of masculinization: androgen signalling for external genitalia development. **Nat Rev Urol** 15:358–368
11. [受賞] 田中実 (2020.8) 日本動物学会学会賞(公益社団法人日本動物学会)
12. [受賞] 勝間進 (2021.10) 貞明皇后記念蚕糸科学賞(一般財団法人大日本蚕糸会)
13. [受賞] 木内隆史 (2021.10) 貞明皇后記念蚕糸科学賞(一般財団法人大日本蚕糸会)
14. [受賞] 木内隆史 (2018.11) 日本農学進歩賞(公益財団法人農学会)
15. [受賞] 勝間進 (2018.3) 日本蚕糸学会賞(一般社団法人日本蚕糸学会)
16. [招待講演] Miyagawa S (2019.5) Elucidation of molecular mechanism underlying temperature-sensing during sex determination in alligator and turtles. International Symposium on Amphibian and Reptilian Endocrinology and Neurology, Gainesville, FL, USA
17. [招待講演] Katsuma S (2018.8) The *Feminizer* piRNA–*Masculinizer* gene system determines the sex in *Bombyx mori*. The 10th International Workshop on the Molecular Biology and Genetics of the Lepidoptera, Crete, Greece
18. [招待講演] Tanaka M (2018.6) How do germ cells determine their sexual fate? The 9th International Symposium on Fish Endocrinology, Manaus, Brazil

研究項目 A03 環境要因 公募研究

1. *Kato Y, Watanabe H (2022) Regulation of *Doublesex1* expression for environmental sex determination in the cladoceran crustacean *Daphnia*. **Front Cell Dev Biol** 10:881255
2. Perez CAG, Adachi S, Nong QD, Adhitama N, Matsuura T, Natsume T, Wada T, *Kato Y, *Watanabe H (2021) Sense-overlapping lncRNA as a decoy of translational repressor protein for dimorphic gene expression. **PLoS Genet** 17:e1009683
3. Nguyen ND, Matsuura T, Kato Y, *Watanabe H (2021) DNMT3.1 controls trade-offs between growth, reproduction, and life span under starved conditions in *Daphnia magna*. **Sci Rep** 11:7326
4. *Kato Y, Perez CAG, Mohamad Ishak NS, Nong QD, Sudo Y, Matsuura T, Wada T, Watanabe H (2018) A 5' UTR-overlapping lncRNA activates the male-determining gene *doublesex1* in the crustacean *Daphnia magna*. **Curr Biol** 28:1811–1817

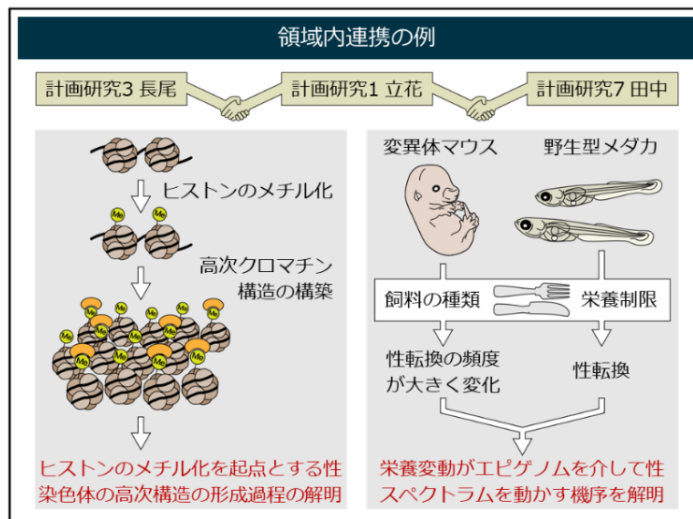
8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本領域研究では、研究項目内、研究項目間、そして総括班による研究支援の三つの連携によって共同研究の活性化を図った。領域内共同研究による成果は、2019年6月時点では3報であったのに対し、2022年5月時点では21報と飛躍的に増加している。これらの他にも、技術的な連携やリソースの供与など、60件の領域内連携が現在進行中である。共同研究の成果は今後もさらに増えると予測される。

研究項目内連携の状況

A01 遺伝要因: 立花(計画)は、次世代シーケンスによるエピゲノムの情報処理解析技術について、**長尾(計画)**と定期的にディスカッションを行ってきた。そしてヒストン修飾のなかでも最も解析が困難であったH3K9me2の分布を決めることに成功した(Stem Cell Rep 2018, Stem Cell Rep 2020)。**立花(計画)**と**田中(計画)**は、緊密な情報交換を行い、性決定における脂質代謝の重要性を見出した。**吉野(公募)**は、**立花(計画)**が樹立した遺伝子改変マウスを生殖腺オルガノイド作製へと適用し、その成果を共著論文として公表した(Science 2021)。**的場(公募)**は、マウス胎仔期生殖腺の胚体外培養技術を**立花(計画)**に提供した。その結果、XY生殖腺がオス化するためには鉄代謝が重要であることが明らかになりつつある。



A02 内分泌: 深見(計画)は、**諸橋(計画)**との密接な連携により、複数の共著論文を発表した。例えば、性ステロイド測定のための技術的連携による論文(J Endo Soc 2022)や、遺伝子改変マウスなどのリソースの共有による論文(Bone 2019, 他4報)である。遺伝子改変マウスの作製に関し卓越した技術を有する**高田(公募)**は、**諸橋(計画)**や**深見(計画)**との密接な共同研究によって、複数の共同研究成果を公表してきた(Hum Mut 2017 他3報)。**大久保(計画)**は、**神田(公募)**との技術的な連携によってメダカの脳の電気生理学的な解析を行い、共著論文を公表した(Endocrinology 2019)。

A03 環境要因: 宮川(計画)は、メタボローム解析の一環で、**田中(計画)**から脂質定量解析について技術的な支援を受け、温度依存的性決定の鍵因子の候補としてパントテン酸を同定した。飢餓による魚類の性転換にパントテン酸の生合成経路が重要であるとの知見(**田中**)、マウスのオス化を脂質代謝酵素が促進するとの知見(**立花**)から、脂質代謝による性分化制御の経路は種を超えて保存されている可能性がある。

研究項目間連携の状況

A02 深見は、**A01 長尾**との技術的連携や密接な情報交換によって、ヒトの下垂体の機能不全の原因遺伝子がヘテロクロマチン形成に関わっているSMCHD1であることを明らかにした(Sci Rep 2020)。**A03 宮川**は、**A01 高田**による変異体マウス作製による連携によって、アンドロゲン受容体の転写制御機構を明らかにした(PNAS 2021)。その他、**A02 荻野**と**A03 宮川**(Insect Biochem Mol Biol 2018)、**A01 二橋**と**A03 勝間**(Insect Biochem Mol Biol 2021)などの成果が公表された。

総括班研究支援担当による連携の状況

総括班による技術的支援として、若手研究集会ではSingle cell RNA-seq、DamID-seq、ChIP-seq技術に関するテクニカルセミナーを行った(2019年3月)。同様に、領域会議ではメタボローム解析とCUT&RUN技術に関するテクニカルセミナーを行った(2019年9月)。また研究リソース支援では、**立花(計画)**や**高田(公募)**による変異マウスの作製、および**大久保(計画)**による変異メダカの作製を積極的に進めた。これら総括班活動による支援が領域内共同研究の飛躍的な増加をもたらした要因にもなっている。

9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

総括班研究支援担当による機器・設備の有効活用

細胞の代謝解析装置(計 28,000 千円):

諸橋班(計画)で購入し、計画、公募各班の支援要望に応じて各班が 研究対象とする細胞の代謝活性の測定を支援する計画であった。しかし、当初想定していた他班からの依頼がなく、支援を行うには至らなかった。特に研究期間の後半は、新型コロナウイルスの感染拡大を受け、大学間で人の行き来が制限されたことにより、他大学の研究者を九州大学に受け入れる体制ができなかったことがこのような結果になった原因の一つと思われる。なお、本装置は生きた細胞の代謝活性を測定するため、設置研究室において支援を受ける研究者自身が細胞の調製を行う必要がある。設置研究室(諸橋班)では、セルトリ細胞、ライディッヒ細胞、精巣間質細胞、骨格筋線維の代謝解析において本装置を十分に活用した。

データ解析サーバー (計 4,971 千円):

長尾班(計画)で購入し、利用法について若手研究会でのテクニカルセミナーで領域内に周知した。本装置を用い、長尾班が立花班(計画)の技術支援(ChIP-seq の情報処理解析、デグロン配列のゲノムワイド解析、未発表遺伝子の機能部位情報の提供など)を行った。

研究領域内で共有する技術、実験資料、資材の提供・共有など

1. ラットの生殖工学技術開発: 本多班(公募)が開発を進め、その技術を磯谷班(公募)と共有した。その結果、磯谷班では、ラットの過排卵や偽妊娠動物の用意に必要なラットの匹数が劇的に減少し、ラットの購入費、および飼育費を抑えることに貢献した。
2. アデノ随伴ウイルスを用いたノックインの技術開発: 本多班(公募)が開発を行った。開発したアデノ随伴ウイルスベクターを篠原班(公募)に分与した。
3. 生理活性脂質定量に用いた消耗品の共有(計 38 千円):土屋班(公募)と大久保班(計画)で当該消耗品を共有することにより研究費を効率的に使用した。
4. 昆虫の遺伝子機能解析の機材:藤原班(公募)の技術支援のもと、二橋班(公募)の研究室にエレクトロポレーションを行うための機材をそろえた。この機材を用い、東北大学の河田雅圭教授の研究室の大学院生に、トンボにおける遺伝子機能解析の技術研修を行った。
5. 抗 Masc ポリクローナル抗体の作製(108 千円):鈴木班(公募)が民間受託サービスにより作製し、2020 年度の研究成果として発表した論文(Yuzawa et al., 2020)にて使用した。その後勝間班(計画)に分譲し、ボルバキアの標的因子として着目する Masc 発現解析を支援した。
6. CD140a 抗体の共有:吉野班(公募)で購入した CD140a 抗体を諸橋班(計画)と共有し、研究費を効率的に使用した。
7. 妊娠マウスの共有:吉野班(公募)で胎仔マウス卵巣細胞を分取するために購入した妊娠マウスを諸橋班(計画)と共有し、実験動物購入費、および実験に使用する動物数を削減した。
8. scRNA-seq 費用の分担:メダカ脳で scRNA-seq を実施する上で、大久保班(計画)がバーコーディング・ライブラリー作成キット代(Chromium Next GEM Single Cell 3' Reagent Kits 100 万)を、竹内班(公募)が次世代シーケンサー代(80 万、年度を超えたため別予算)を分担することにより、効率的に研究費を使用した。

その他の領域研究の推進に効果的な研究費の使用

二橋班(公募)は、eLife(2019)で報告した内容および出願中の特許内容に基づき、研究費を用いて合成した紫外線反射ワックスのサンプルを基に企業 8 社と共同研究の打ち合わせを行った。また、班員には含まれないが浜松医大、名古屋工大、東京農大、総研大、環境研とも共同研究契約を締結し、領域研究の成果の波及に貢献した。

坂井班(公募)は「昆虫と自然」という日本語雑誌に総説「オス特有のトラウマ記憶の性スペクトラム」を発表し、投稿料を研究費から支出した。この総説では本領域で実施している研究目的や将来展望などを分かりやすく紹介し、領域研究の成果の波及に貢献した。

領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究

長尾班 繰越額 500 万円

本研究課題では、不活性 X 染色体構築因子 SMCHD1-HBiX1 複合体を基軸に研究を進めてきた。その過程で SMCHD1-HBiX1 の機能に対して、拮抗的に働く新規タンパク質 HBiX2 を同定し、さらに HBiX2 がこれまでほぼ解析されていないあるヒストン修飾を制御することが想定されることを見出した。しかしエピゲノム解析の過程で当初の想定に反し、このヒストン修飾を認識し、文献上は使用可能とされる市販のポリクローナル抗体の特異性に問題があることが明らかとなった。そこで繰越経費を使い、このヒストン修飾を認識するモノクローナル抗体を新たに作成し、次世代シーケンサーを使ったエピゲノム解析を延長して実施する。

諸橋班 繰越金額 360 万円

本研究課題では、性ステロイドが性スペクトラムを規定するメカニズムの解明を目的に研究を進めてきた。本研究の遂行にあたり、性ステロイドの定量は必要不可欠であり、韓国科学技術研究院の Man-Ho Choi 教授の研究室に赴き、領域研究の期間を通じて共同研究を行なってきた。しかしながら、領域研究期間の後半は新型コロナウイルスの感染拡大を受け、韓国科学技術研究院での共同研究を延期せざるを得ない状況となった。そのため、令和 3 年 9 月までに取りまとめる予定であったデータの取得が遅れてしまった。現在は、海外への渡航制限の緩和を受け、再度日程を調整し、令和 4 年 12 月までに性ステロイドの定量、およびそのデータの取りまとめを完了する予定である。

総括班 繰越金額 250 万円

令和 3 年 12 月までにアジア性分化ネットワーク会議を開催し、令和 4 年 3 月までにその成果とりまとめを行う予定であった。しかし新型コロナウイルス感染症による影響のため、会議の延期を決定せざるを得なかった。令和 4 年 1 月に日程調整を行い、令和 4 年 7 月にアジア性分化ネットワーク会議を開催し、8 月に成果とりまとめを行うことに計画を変更した。繰越金額 250 万円の使用予定用途は、「性スペクトラム」の国際活動「アジア性分化研究ネットワーク会議」にかかる経費として、物品費(会議場消耗品代)に 30 万円、旅費(会議参加者の旅費)に 180 万円、人件費・謝金(講演者謝金)に 10 万円、その他(会議場会場利用料・運営費)として 30 万円である。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本領域は、特定領域研究「性分化機構の解明」と新学術領域研究「性差構築の分子基盤」の領域研究の成果を踏まえ、「二項対立的」から「連続する表現型」として性を再定義することを目標に掲げた。よって本領域は応募時に「②当該領域の格段の発展・飛躍的な展開を目指すもの」を選択した。以下に性研究とその関連分野における本領域研究の貢献を記す。

A01 遺伝要因: 1990年には乳類性決定遺伝子 *SRY* がヒトとマウスで同定されて以降、「全てのほ乳類の *SRY* は単一エクソン遺伝子である」ことは性研究分野の常識であった。ところが、**立花(計画)**らによって、マウス *Sry* 遺伝子座には第2エクソンが存在することが見出された(*Science* 2020)。本研究では、単一エクソン由来の既知翻訳産物(*SRY-S*)はC末端にタンパク質分解モチーフを有する機能不全因子であること、第2エクソンに由来する新規翻訳産物(*SRY-T*)はタンパク質分解を免れる真の性決定因子であることも明らかにした。本研究は**生物学の教科書記載を30年ぶりに書き換えることになった**。「常染色体に性決定遺伝子が生まれるとその染色体は組み換えが抑制されて性染色体へと変化する」ことが、性染色体の進化の定説であった。ところが**菊地(計画)**は、フグ類のゲノムの比較により、ゲノム中を動き回る新たな性決定遺伝子を発見した(*PNAS in press*)。本研究による成果は、**ゲノム進化学の一般常識に一石を投じるものである**。

A02 内分泌要因: 脊椎動物の性指向や性行動に雌雄の違いを生み出す脳内メカニズムは、多数の遺伝子が関わる複雑で堅牢なものと想定されていた。ところが**大久保(計画)**は、たった一つの遺伝子(エストロゲン受容体 *esr2b*)の変異によってメダカの性指向と性行動が完全にオス化することを見出した。さらに、メダカの性指向と性行動はエストロゲンとアンドロゲンの量的バランスによって一過性に成り立っているに過ぎないことも明らかにした(*Curr Biol* 2021)。本研究は、**神経活動における内分泌制御の役割の概念を覆すとともに、性行動における性ホルモンの重要性を改めて浮き彫りにした**。**深見(計画)**は、過剰な産生が性分化疾患の原因となる**新規男性ホルモンを同定し、医学分野に貢献した**(*Endocr J* 2019)。

A03 環境要因: **田中(計画)**は、生殖細胞が主導するメス化の分子機構と体細胞が主導するオス化の分子機構について、メダカを用いて明らかにした(*PNAS* 2019, *Biol Open* 2020)。これらの研究成果は、メダカの生殖腺の**性スペクトラムは遺伝要因と環境要因の拮抗作用によって成立することを明らかにした**。**勝間(計画)**は**ボルバキアのオス殺し因子を世界で初めて同定することに成功した**。現在論文を投稿中であり、公表されれば当該分野に大きなインパクトを与えることは想像に難くない

その他の波及効果

前述したように、**田中(計画)**によるメダカの性転換、**宮川(計画)**によるカメ類の温度依存的性決定、**立花(計画)**によるマウスの性決定に関するそれぞれ独立した研究により、**性スペクトラムの成立に脂質代謝が重要である**との知見が得られている。性と代謝が密接に関わっており、かつそれが種を超えて保存されている可能性を見出したことは、本領域研究の成果として特筆すべきである。加えて**立花(計画)**は、妊娠期のマウスでは**鉄の代謝経路が胎子の性決定に必要である**との知見も得ている。性スペクトラムにおける脂質代謝や鉄代謝の作用点とその作用メカニズムについて、今後の解明が待たれる。

吉野(公募)は、マウス ES 細胞のみを材料として生殖腺オルガノイドを作製することに成功した(*Science* 2021)。これは**諸橋(計画)**、**立花(計画)**との領域内共同研究による成果である。本研究は、これまでに**我が国で培ってきた性に関する基礎研究の成果を医学的な応用研究へと発展させることに成功した好例であった**。

本領域研究の推進は、生物学や医学分野のみならず、**社会学的な観点でも一定の波及効果をもたらした**。性スペクトラムの考え方は、領域発足時の2017年には全く一般に普及していなかった。**深見(計画)**はNHK総合「ヒューマニエンス」へ出演し、本領域研究の成果を社会に発信した。**立花(計画)**は、日本学会会議の「性差に基づく科学技術イノベーションの分科会」にて本領域を紹介し、男女共同参画に関する提言を行った。このようなアウトリーチ活動により、2022年には、「雌雄の定義 見直し進む」などの見出しで本領域の研究成果が新聞で報道されるようになった。「二項対立的ではなく連続する表現型として、性を再定義する」との領域発足時の目標は達成できたのではないかと自負している。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和4年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

領域運営に対する領域代表者のビジョンの一つが、将来的にわが国のサイエンスをリードしていく若手研究者を育成することである。この達成に向けて、領域内若手研究者に対し、国内外における発表の機会の提供、海外研究機関に赴いての共同研究の支援を行なった。活動内容、およびその成果を以下に示す。

1. 公募班に若手研究者を積極的に採用した。平成30年度に採択された公募班員の41%、令和2年度に採択された公募班員の29%が40歳以下である。
2. 若手の領域メンバーが主催する合宿形式の研究会を2年に一度開催し、大学院生を含む若手の発表スキルの向上に貢献した。第一回若手集会(2019年3月4-5日、御殿場高原ホテル時之栖、65名参加)では、特定の解析技術に長けた若手班員によるテクニカルセミナーを開催した。第二回は2021年に開催を計画していたが、新型コロナウイルスの感染拡大により中止を余儀なくされ、第5回領域会議(2022年7月31日-8月2日)のプログラムに若手発表枠を組み込むことで開催した。
3. 若手研究者の昇進: **立花班(計画)**の宮脇慎吾が徳島大学・学振PDから大阪大学・特任助教を経て、岐阜大学・准教授へ昇進した。**立花班(計画)**の前田亮が徳島大学・学振PDから大阪大学・特任助教へ昇進した。**菊池班(計画)**の小山喬が東京大学・博士研究員から長崎大学・准教授へ昇進した。**長尾班(計画)**の磯部真也が大阪大学・特任助教から同・助教へと昇進した。**諸橋班(計画)**の井上実紀が九州大学・博士研究員から同・助教へ昇進した。**諸橋班(計画)**のAntoniusが九州大学・大学院生から同・助教へ昇進した。**大久保班(計画)**の中城光琴が東京大学・博士研究員から同・助教を経て、大阪医科大学・助教へ昇進した。**田中班(計画)**の菊地真理子が名古屋大学・大学院生から同・助教へ昇進した。**勝間班(計画)**の木内が東京大学・助教から同・准教授へ昇進した。これらに加え、領域の若手研究者の昇進が9件あった。
4. 若手研究者の受賞について(計30件からの抜粋): **林(公募)**が匂坂記念賞(2019)、156th IDAC Biannual Meeting 最優秀発表賞(2021)、**的場(公募)**が文部科学大臣表彰若手科学者賞(2019)、**二橋班(公募)**の奥出絃太が日本学術振興会育志賞(2021)、Zoological Science Award (2018)、**深見班(計画)**の島彦仁が東北大学総長賞(2018)、**深見班(計画)**の吉田朋子が東北大学総長賞(2021)、**深見班(計画)**の原香織が杉山記念財団SMF論文表彰制度奨励賞(2021)、**深見班(計画)**の井上毅信が東京大学小児科同窓会研究奨励賞(2018)、**田中班(計画)**の菊地真理子が井上学術賞奨励賞(2021)、**勝間班(計画)**の室智大が東京大学農学部学部長賞(2020)を受賞した。
5. 特別研究員採択について: 領域研究が発足してから、日本学術振興会特別研究員DC1に4名、DC2に5名、PDに8名、RPDに1名が採択された。
6. 若手の海外での研究発表について(計31件からの抜粋): **立花班(計画)**の岡下、**田中班(計画)**の住田、山田がAsian Sex Differentiation Network (韓国、2019)にて口頭発表を行なった。**菊池班(計画)**の小山、**諸橋班(計画)**の井上が8th International Symposium on Vertebrate Sex determination (米国、2018)で口頭発表を行なった。**二橋班(公募)**の奥出がThe 4th International Insect Hormone Workshop (ギリシャ、2019)で口頭発表を行なった。**田中班(計画)**の菊地がCollege de Franceにて口頭セミナーを行なった(フランス、2018)。**宮川班(計画)**の赤司が第5回北米比較内分泌学会で口頭発表を行なった。
7. 若手の海外への派遣について: **諸橋班(計画)**の柳井がKorea Advanced Institute of Science and Technology (韓国、2019)で性ホルモンの定量に関する共同研究を行なった。**田中班(計画)**の西村がUniversity of Heidelberg (ドイツ、2017)で、菊地、西村がCollege de France (フランス、2018)で共同研究を行なった。**宮川班(計画)**の赤司がチューレン大学(米国)で実験手技の習得(2019)、また、キューバ国立自然史博物館(キューバ)でトカゲの環境応答と体温適応に関する共同研究を実施した(2018)。

【以下、非公開部分】

該当なし。

12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

近藤寿人(JT 生命誌研究館 顧問・表現ディレクター)

本領域研究の意義と発展性

性の成立は、子孫を作り、種を存続させるための必要条件である。多くの動物種では、発生の初期段階では雄にも雌にも発生できる設定のもとで発生を進め、ある段階から、より雄の方へ、あるいはより雌の方へと表現型を段階的に収束させてゆく。この収束の同期や方向性の揺らぎによって、本領域研究の主題である「性スペクトラム」が生まれる。雄性、雌性は、一つの個体の中で、生殖細胞・生殖器、多様な体細胞・器官、そして個体の行動を司る脳といった多様な組織で、ある程度の自律性と相関を持ちながら雄性・雌性への収束が進むので、「性スペクトラム」は多階層にわたる複合的なものになる。

したがって、個体の性を理解するためには、一つの個体の中で多階層にわたる性が、雄・雌に収束していく過程を明らかにしなければならない。性の収束の揺らぎを反映する「性スペクトラム」を深く分析することによって、収束過程の理解に重要な鍵が与えられる。

本領域研究「性スペクトラム」は、この点に焦点を絞って領域研究を展開したものである。その核心をついた課題設定とともに、次に述べるように目覚ましい研究の進展を実現したことが高く評価される。その結果、日本の当該分野の研究は、世界に先んじて性の収束過程に関するより深化した研究を展開しうる段階に達している。

本領域における研究の展開と結実

本領域の研究の前半(平成 29~31 年度)では、「性スペクトラム」を反映する現象の記述が中心となっていた。しかし後半(令和 2~3 年度)の研究期間では、次に述べるように、個々の研究課題においても領域研究全体においても、研究の進展が顕著であった。

- (1)それぞれの研究課題について、研究当初の問題提起に呼応した、精緻で体系的な研究が強力に推進された。その結果、多くの研究課題について明確な結論が下され、それが国際的にも大きなインパクトを与える研究に結実し、多数の一流の論文として発表された。エピジェネティックな制御に関する研究の成果は、特に充実していた。
- (2)研究が多様性を持ちながらも求心力を維持していたことも大きい。非脊椎動物における性スペクトラムを生み出す現象については公募研究の貢献が大きく、動物界全体の性を俯瞰する広い視野が開けた。ヒトの症例を対象とした研究が、症例研究の枠を超えて本領域の中心課題を担ったことも評価される。
- (3)研究の進展とともに、研究課題間の関連がより明確になり、多岐にわたる共同研究が展開された。この実績は、日本における当該分野の研究者の連携が、国際的なレベルでの性研究をリードしうる状況にあることを示している。

長濱嘉孝(自然科学研究機構 基礎生物学研究所・名誉教授)

動物の性決定・分化に関する研究は近年急速に進展したが、我が国研究者はこの分野に先駆的貢献を果たした。一方で、多くの動物種で観察される性の揺らぎ(可塑性)現象などは、これまでの雌雄の二項対立的な捉え方では説明が難しく研究されずに重要課題として残されていた。本領域研究は、性を二項対立的ではなく、連続する表現型(性スペクトラム)として捉え、個々の性がその連続性の中に位置づけられる分子機構を解析することで、性研究分野で未解決な課題を統一的に理解することを目的として発足した。本研究ではまず、ヒトを含む用いたすべての動物種で典型的な雌雄の間に様々な性の表現型が存在することを確認した。次に、遺伝、内分泌、環境の三つの要因による性スペクトラム上の定位と移動の分子機構を広範な動物種を対象として細胞、器官、個体レベルで解析した。その結果、細胞レベルの性スペクトラムの形成と維持にはヒストン修飾やエピゲノム制御などの遺伝的要因、器官レベルの性スペクトラム形成には性ステロイドなどの内分泌的要因、さらに生殖腺の性スペクトラム形成には脂質代謝などの環境的要因が、制御因子としてそれぞれのレベルでの性スペクトラムの形成に決定的役割を果たすことが明らかになった。これらは性の揺らぎ現象の解明にも繋がる顕著な成果であり、高く評価される。既存の概念に捕らわれない発想に基づく創造的研究成果は性生物学の分野で国際的に大きな貢献をしたものと認められる。二項対立的な雌雄から連続する表現型としての雌雄として性を再定義することを掲げた本研究の目標は十分に達成されたと考えられる。また、本研究に参加した研究者たちが性スペクトラム研究分野の創成のために一致して取り組むように主導した領域代表者をはじめ総括班の活動は高く評価できる。

加えて本研究を推進することによって、隠れエキソンを持つ、マウスの真の性決定遺伝子が発見されたこと(30年ぶりに生物教科書をめりかえた偉業といえる)、カンパチ(魚類)の性決定実行因子が性ステロイドであることの発見、をはじめとして、領域内から多数の論文がトップジャーナルに掲載され、世界の性研究を牽引する成果が生み出された。また、節足動物(昆虫、ミジンコ)を実験対象とする研究者が新たにメンバーに加わったことにより動物の性についての統一的理解がさらに大きく進展した。特に、カイコでボルバキアのオス殺し因子を世界に先駆けて同定したことは注目される。これらの成果は、我が国の性研究の学術レベルの高さと層の厚さを示すものである。班員間における共同研究も活発になされ、特にマウスES細胞のみを材料とした生殖腺オルガノイドの作製にはじめて成功したことは医学分野にも大きく貢献する画期的成果である。

このように、本研究は領域代表者の強いリーダーシップのもとに、新概念「性スペクトラム」を学術的に定着させるのに十分な研究成果を挙げ、動物の性研究を新たなステージへと導いた貢献は特筆に値する。また、得られた成果は各種メディアなどを通して一般社会にも還元されており、高い注目と評価を受けている。まさに本研究は、「新学術領域研究」が目指すところの「新たな研究領域の創設」に繋がったと高く評価され、ひきつづき各研究者が発表を進めることで、研究成果の性研究分野における国際的普及が望まれる。今後は、「性スペクトラム」概念を基盤として、性現象メカニズムの動物種横断的な統一的理解へと研究を大きく発展させることが期待される。本研究班によって多くの若手研究者が育成され、本領域の今後のさらなる発展への貢献が可能となる。

深水昭吉(筑波大学 生存ダイナミクス研究センター・教授)

有性生殖をおこなう生物にとって根源的な生命現象である性(雌雄)の決定機構に多様性が存在することの重要性に立脚し、古典的には二項対立的に分類されて雌雄は独立した表現型であるという考え方に対して、本領域では、連続した表現型を持つ「性スペクトラム」という概念の確立に挑んできた。この挑戦に向けて、本領域研究の期間中の発表してきた研究論文の成果や、若手育成に注力してきたことから、計画班と公募班が一体となつて、性スペクトラムの遺伝的基盤の成立機構、内分泌要因による細胞・器官の相互の性スペクトラムの同調機構、さらに環境要因による性スペクトラムの制御機構の解明に取り組んできたことが顕在化されている。

本邦では、特定領域研究『性分化機構の解明』(平成 16~20 年度)と新学術領域研究『性差構築の分子基盤』(平成 22~26 年度)が展開され、性研究の成果の質と量において欧米と並ぶ発展を遂げてきた。しかし、『性スペクトラム』ではその枠組みからパラダイムをシフトすべき、欧米でも着目されていなかった「雌雄が連続する表現型のもとに成立する」という新しい視点に立ち、ヒトを含む多様な生物を対象に、性スペクトラムの分子基盤の解明にチャレンジしてきたことは高く評価できる。

中間評価では「A」と評されたが、留意事項においては公募件数について指摘を受け、総括班では研究費の額も勘案しながら採択増加に真摯に対応することで、本領域のコンセプトの醸成への努力が見て取れる。その結果、連携研究の進展、発表論文数の増加に加え、新聞報道(34 件)やネットニュース(10 件)などのメディアで取り上げられる機会も年々増えており、社会への理解が広く浸透していることが窺える。領域の立ち上げ当初には「性スペクトラム」という考え方がどこまで理解されるかは懸念された点であるが、総括班がリーダーシップをもって全体を統合する研究体制によって領域研究推進でもたらされた大きな成果といえる。

本領域から、国内外の雑誌に 300 報以上の研究論文が発表され、その内容は「性スペクトラム」のコンセプトに即している重要な内容を含んでいる。特に、領域代表者の立花教授らによるマウス Sry 遺伝子座に未発見であった新しい第 2 エキソンが存在し、それが性決定に必須であるという発表は、哺乳類の性分化研究分野における本邦のプレゼンスの向上に大きく貢献している。また、計画班の田中教授らのメダカをモデルとして、生殖腺が雌雄のどちらの性にもなれる分子機構を解明した点も興味深い。さらに、計画班の諸橋教授と深見教授らは自身の質の高い研究成果の発表に加え、よく考えられた連携体制(機器・設備の有効活用、技術・実験資料・資材の共有など)にもとづき、領域内の共同研究の中核として大きな役割を果たしており、これらの結果がアジア性分化研究ネットワークなどの国際的連携にも繋がり高く評価できる。

このような成果の他、まだまだ未発表の結果が多く残されているように感じる。本領域のコンセプトである「性スペクトラム」が国際的にも広く認知されていくためにも、総括班・計画班・公募班で進展してきた結果の論文文化に注力することが望まれる。「性スペクトラム」からのさらなるパラダイムのシフトによって、世界における本邦の性研究の発展を期待したい。