

領域略称名：全能性プログラム  
領域番号：7102

令和6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

「全能性プログラム：デコーディングからデザインへ」

領域設定期間

令和元年度～令和5年度

令和6年6月

領域代表者 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・

副センター長・小倉 淳郎

# 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

## 研究組織

(令和6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	19H05749 新学術領域「全能性」の総括班活動	令和元年度 ～ 令和5年度	小倉 淳郎	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・副センター長	3
A01 計	19H05750 受精卵全能性を統御する遺伝子群の単離と機能解析	令和元年度 ～ 令和5年度	伊川 正人	大阪大学・微生物病研究所・教授	2
A01 計	19H05751 全能性細胞の核構築原理	令和元年度 ～ 令和5年度	宮本 圭	九州大学・農学研究院・教授	2
A01 計	19H05752 全能期における遺伝子発現プログラムの調節機構の解明	令和元年度 ～ 令和5年度	青木 不学	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・名誉教授	1
A01 計	19H05753 転移因子と初期胚の相互作用解析を通じた全能性プログラムの解明	令和元年度 ～ 令和5年度	塩見 春彦	慶應義塾大学・医学部・教授	1
A01 計	19H05754 全能性消失時のエピゲノム制御機構の解明	令和元年度 ～ 令和5年度	井上 梓	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー	2
A02 計	19H05755 核の再プログラム化の in vitro 再構成	令和元年度 ～ 令和5年度	新富 圭史	国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・専任研究員	1
A02 計	19H05756 全能性プログラムにおけるエピゲノム再編成の理解とその人為的制御	令和元年度 ～ 令和5年度	石内 崇士	山梨大学・生命環境学部・准教授	1
A02 計	19H05757 着床前胚に由来する幹細胞を用いた全能性の再構築	令和元年度 ～ 令和5年度	岡江 寛明	熊本大学・発生医学研究所・教授	2
A02 計	19H05758 マウス核移植技術の開発による正常クローン胚・胎盤の構築	令和元年度 ～ 令和5年度	小倉 淳郎	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・副センター長	2
A02 計	19H05759 非ヒト霊長類における全能性獲得と初期胚発生の理解	令和元年度 ～ 令和5年度	佐々木 えりか	公益財団法人実中研・マーマセツト医学生物学研究所・部長	1
総括班・総括班以外の計画研究 計 11 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。）

## 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	20H05356 核内クロマチン密度に着目した全能性獲得の場としての核構造解析	令和2年度 ～ 令和3年度	大杉 美穂	東京大学・大学院総合文化研究科・教授	1
A01 公	20H05357 全能性消失時のゲノム構造変化に連動した転写制御機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	深谷 雄志	東京大学・定量生命科学研究科・講師	1
A01 公	20H05358 植物胚発生における胚性再獲得と全能性消失機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	栗原 大輔	名古屋大学・トランスフォーマティブ生命分子研究所・特任講師	1
A01 公	20H05359 非ヒト霊長類の胚盤胞における内部細胞塊と栄養膜細胞の分化運命の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	依馬 正次	滋賀医科大学・動物生命科学研究センター・教授	1
A01 公	20H05364 全能性獲得における母性 H3K9 脱メチル化酵素の機能解析	令和2年度 ～ 令和3年度	黒木 俊介	大阪大学・生命機能研究科・准教授	1
A01 公	20H05366 受精後の精子尾部が与える全能性への影響の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	橋本 昌和	大阪大学・生命機能研究科・准教授	1
A01 公	20H05367 全能性をもたらす卵賦活化による母性 mRNA 翻訳調節機構の解析	令和2年度 ～ 令和3年度	原 昌稔	大阪大学・生命機能研究科・助教	1
A01 公	20H05369 マウス受精卵における全能性細胞の最初期の分化メカニズムの解明	令和2年度 ～ 令和3年度	高岡 勝吉	徳島大学・先端酵素学研究所・准教授	1
A01 公	20H05370 精子幹細胞でプライミングされるヒストン修飾の次世代全能性プログラムへの影響	令和2年度 ～ 令和3年度	大保 和之	横浜市立大学・医学研究科・教授	1
A01 公	20H05374 真の全能性細胞の同定による全能性獲得と消失の分子基盤の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	中村 肇伸	長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・教授	1
A01 公	20H05375 DUX に依存しない胚性ゲノム活性化による全能性獲得機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	関 由行	関西学院大学・生命環境学部・教授	1
A01 公	20H05376 核サイズに制御された全能性獲得メカニズムの解明	令和2年度 ～ 令和3年度	京極 博久	神戸大学・農学研究科・助教	1

A01 公	20H05360 未受精卵子が保証する全能性とそ のフラジリティー	令和2年度 ～ 令和3年度	本多 新	自治医科大学・医学部・教 授	1
A02 公	20H05373 哺乳類胚における全能性の制御に 関わる亜鉛シグナルの機能解明	令和2年度 ～ 令和3年度	伊藤 潤哉	麻布大学・獣医学部・教授	1
A02 公	20H05362 初期発生軸に沿った幹細胞の増殖 分化プログラムと遺伝的安定性の 可塑性	令和2年度 ～ 令和3年度	中馬 新一郎	京都大学・ウイルス・再生 医科学研究所・准教授	1
A02 公	20H05372 (廃止) 母性因子の人工誘導による全能性 の再獲得	令和2年度 ～ 廃止時現在	中武 悠樹	慶應義塾大学・医学部・講 師	1
A02 公	20H05363 (廃止) マイクロRNAによる全能性・多能 性制御機構の解明	令和2年度 ～ 廃止時現在	齊藤 博英	京都大学・iPS細胞研究所・ 教授	1
A02 公	20H05361 (廃止) ヒト全能性を制御する機構の構築	令和2年度 ～ 廃止時現在	高島 康弘	京都大学・iPS細胞研究所・ 講師	1
A01 公	20H05368(廃止) 全能性獲得機構の解明のための multi-omics 技術の開発	令和2年度 ～ 廃止時現在	原田 哲仁	九州大学・生体防御医学研 究所・准教授	1
A01 公	20H05365(廃止) 小型魚類イメージングを用いた全 能性保証システムの解析	令和2年度 ～ 廃止時現在	石谷 太	大阪大学・微生物病研究 所・教授	1
A01 公	22H04664 マウス卵割期胚発生におけるゲノ ム倍数性、細胞の大きさ、両者のバ ランスの重要性	令和4年度 ～ 令和5年度	大杉 美穂	東京大学・理学系研究科・ 教授	1
A01 公	22H04665 全能性消失時における新規エンハ ンサー作用機序の統合的理解	令和4年度 ～ 令和5年度	深谷 雄志	東京大学・定量生命科学研 究所・准教授	1
A01 公	22H04668 植物初期胚発生におけるリガンド -受容体を介した胚性再獲得機構 の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	栗原 大輔	名古屋大学・トランスフォー マティブ生命分子研究 所・特任准教授	1
A01 公	22H04669 霊長類の内部細胞塊ダイナミズム と全能性	令和4年度 ～ 令和5年度	依馬 正次	滋賀医科大学・動物生命科 学研究センター・教授	1
A01 公	22H04673 マウス母体内における2細胞期胚 の割球間競合の抑制機構と意義の 解明	令和4年度 ～ 令和5年度	橋本 昌和	大阪大学・生命機能研究 科・准教授	1

A01 公	22H04672 卵賦活化が引き起こす母性mRNA翻訳調節による全能性獲得機構の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	原 昌稔	大阪大学・生命機能研究科・助教	1
A01 公	22H04682 DUX非依存的な新規2細胞様細胞の可視化による胚性ゲノム活性化機構の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	関 由行	関西学院大学・生命環境学部・教授	1
A01 公	22H04674 受精卵が全能性を維持するために染色体分配異常から回復するメカニズムの解明	令和4年度 ～ 令和5年度	京極 博久	神戸大学・農学研究科・助教	1
A01 公	22H04671 全能性関連遺伝子の発現におけるエピゲノムと転写因子の貢献度の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	立花 誠	大阪大学・生命機能研究科・教授	1
A01 公	22H04675 初期胚の全能性獲得と消失で起こるエンハンサー・プロモーター相互作用のダイナミクス	令和4年度 ～ 令和5年度	久保 直樹	大阪大学・微生物病研究所・特任講師	1
A01 公	22H04676 空間マルチオミクスでアプローチする初期胚における細胞運命決定機序の理解	令和4年度 ～ 令和5年度	大川 恭行	九州大学・生体防御医学研究所・教授	1
A01 公	22H04681 全能性獲得過程におけるタンパク質分解へのN末端則経路とアルギニル化のかかわり	令和4年度 ～ 令和5年度	黒坂 哲	近畿大学・先端技術総合研究所・講師	1
A02 公	22H04677 未分化精原細胞で挿入される父性ヒストン修飾情報の次世代全能性獲得への影響	令和4年度 ～ 令和5年度	大保 和之	横浜市立大学・医学研究科・教授	1
A02 公	22H04680 2細胞期様細胞の長期培養法の確立と亜集団の同定	令和4年度 ～ 令和5年度	中村 肇伸	長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・教授	1
A01 公	22H04662 (廃止) 代謝調節を基盤とした全能期胚エピゲノムの制御とその継続性の解明	令和4年度 ～ 廃止時現在	林 陽平	東北大学・加齢医学研究所・助教	1
A02 公	22H04670 (廃止) 初期発生過程を起点とするDNA損傷の包括的データ計測と制御技術の探索	令和4年度 ～ 廃止時現在	中馬 新一郎	京都大学・医生物学研究所・准教授	1
<b>公募研究 計 36 件 (廃止を含む)</b>					

[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
令和元年度	296,530,000 円	228,100,000 円	68,430,000 円
令和2年度	296,140,000 円	227,800,000 円	68,340,000 円
令和3年度	296,140,000 円	227,800,000 円	68,340,000 円
令和4年度	296,010,000 円	227,700,000 円	68,310,000 円
令和5年度	296,010,000 円	227,700,000 円	68,310,000 円
合計	1,480,830,000 円	1,139,100,000 円	341,730,000 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。

### 研究領域の背景と目的

終末分化した生殖細胞である精子と卵子は、受精後にゲノム再プログラム化を受け、受精卵へと変化する。このゲノム再プログラム化は、全ライフサイクルの中で最も大規模なゲノム状態の変化であり、この結果、受精卵のゲノムは胎盤を含めたあらゆる細胞・組織を形成する能力、すなわち「**全能性 (totipotency)**」を獲得する。この受精と全能性獲得による命の始まりは、生物学領域における最大の謎の一つである。たった1個の細胞である受精卵にどのようなプログラムが組み込まれているのか、別の細胞であった精子と卵子と一緒にとなるとなぜ完全な体が作られるのか。これらの謎は研究者だけでなく、一般社会の人にとっても大きな科学的な関心の一つであり、未開拓の研究分野である。一方で、この未解明に残されている「命の始まり」に対する人為的な操作は日々進行し、我が国でも毎年数万人が体外受精 (IVF) や顕微授精 (ICSI) 技術により生まれている。これらの技術が次世代の代謝や行動などの表現型へ影響が報告されているが、その科学的な解明は進んでいない。

受精に始まる新しい命は、受精卵・胚発生そして生殖細胞の発生・分化を経て、次の世代に受け渡される。この命の循環である生殖サイクルに関する研究は、我が国が世界をリードする分野の一つである。本領域の前身である特定領域研究および新学術領域研究でも、生殖サイクルとそのエピゲノム変化に関わる多数の重要な発見が次々と報告された。また、我が国の得意とする核移植クローンなどの高度な発生工学と最新の解析技術の組み合わせも、多くの独創的な成果を生み出す原動力となった。しかしながら、これらの領域において達成すべき重要なテーマであったにもかかわらず、進展が遅れたのが、全能性研究である。これは、当時の解析技術の限界が最大の原因であった。

このように、科学的・社会的に重要である全能性研究が生殖サイクルの中でブラックボックスとして残されていたが、近年の受精卵・初期胚のゲノム・エピゲノム解析技術の進展とそれに伴う優れた若手研究者の輩出により、絶好の機会が到来した。本研究領域では、この機会を逃さず、若手を含むベストの研究者メンバーを多様な領域から招集した。最終的な目標として、全能性のプログラムの理解と応用に踏み込んだ新たな学問領域の創出を打ち出した。

### 研究領域の全体構想

その目的のために本領域では、解析系の A01「全能性プログラムの解読 (デコーディング)」と応用系の A02「全能性の制御と構築 (デザイン)」の2研究項目を設定した。さらに時間軸に沿って「①全能性獲得」「②全能性の発揮」「③全能性消失」の3つのステージ分けを行なった (図1)。これら項目内および項目間の連携を強化し、公募班員も含めた各メンバーの総合力を結集させることにより、「全能性プログラム」の包括的な理解、そして将来の応用展開の基盤を構築した。

**【A01 全能性プログラムの解読 (デコーディング)】**「①全能性獲得」においては、エピゲノム解析とゲノム編集を組み合わせることで全能性獲得に関わる卵子 (母性) 因子を同定し、細胞核を物理的に解析することで、全能性核 (前核) に特異的な物理的構造を解明する。「②全能性の発揮」においては、発生イベント依存性およびトランスポゾン依存性な胚性遺伝子発現メカニズムを解明し、いかに全能性が発揮されるかを明らかにする。「③全能性の消失」においては、胚と胚体外への初期分化過程におけるエピゲノム動態を解明し、エピゲノム操作による全能性構築の理論的・技術的基盤を作る。

**【A02 全能性の制御と構築 (デザイン)】**: A01 で解読する全能性プログラムを各ステージに対応させて制御・再構築技術を確認する。「①全能性獲得」においては、カエル卵子抽出液を用いて *in vitro* でゲノム再プログラム化を再現することで、全能性獲得因子とメカニズムを明らかにする。「②全能性の発揮」においては、エピゲノム再編成因子を同定し、全能性細胞 (核) の構築をめざす。「③全能性の消失」においては、独自に確立した幹細胞培養技術を活用し、全能性を喪失した幹細胞から人工胚盤胞の構築を経て、胚体外を含めた完全な個体形成を目指す。さらに、体細胞核移植クローンの新規技術開発により、全能性胚から胎盤までの全期間の完全な再構築を目指す。この再構築系の実験には、ヒトでは得ることの難しい霊長類の全能性・着床後発生の知見を得るために、小型霊長類モデル (マーモセット) 実験系も導入した。



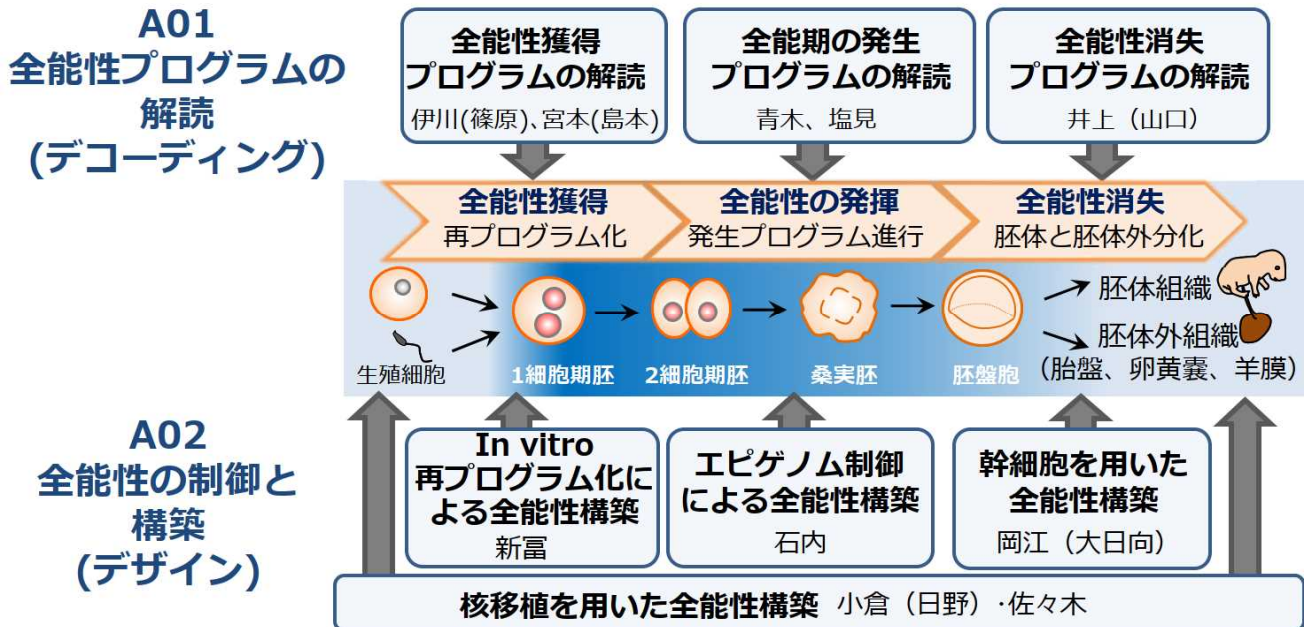


図 1. 「全能性のプログラム」における研究項目、時間軸と研究者の分担の関係。A01(解析系)と A02(応用系)の 2 つの項目と 3 つの時間軸からなる。令和 2 年度から令和 5 年度(最終年度)まで、このメンバーに公募研究班が加わり、さらに複合的・統合的に領域研究を推進した

### 革新的・創造的な学術研究への発展、領域設定期間終了後に期待される成果

国内・海外において、全能性の基礎から応用的研究を含めた総合的な研究領域は存在しない。本申請により、発生生物学、遺伝学、発生工学、医学、生物物理学、情報統合学の最新の知見と解析技術を有機的に連携させた、従来の単体の課題では達成し得ない、全能性の本質を統合的に理解する研究領域が創成される。また、全能性のプログラムを理解し、その人為的制御を可能にできることから、基礎生物学の新たなパラダイムから産業・医学領域応用まで多岐に渡る波及効果が期待できる(図 2)。

- ①全能性獲得のメカニズムにおける種間差は少ないと予想されることから、本領域の成果は、種間を超えた全能性の普遍的原理に迫ると期待される。
- ②ヒストンを失った精子ゲノムそして固有のヒストン修飾を持つドナー細胞ゲノムいずれもが卵子内で同じエピゲノム状態を獲得する。もしゲノム再プログラム化が元のヒストン記憶に依存しないのであれば、残るは DNA の記憶への依存である。塩基配列には特定の卵子ヒストンをリクルートする未知の暗号が隠れているかもしれない。本領域の成果は、新たなゲノム機能の解明へ道を開く可能性がある。
- ③本領域は、マウスおよび小型霊長類マーモセットの胚および出生後産子の解析を通じて、より安全な生殖補助医療のための知的基盤の構築、そして着床前診断やゲノム編集技術など新規技術における倫理性・安全性保証に関する基本情報の確立に貢献する。
- ④本領域の推進により、発生工学技術の改良と新規開発が進む。特に体細胞クローン技術は、畜産・創薬などの産業応用、霊長類のヒト疾患モデルの開発、絶滅危惧種の保全など多くの応用が期待される。
- ⑤本領域で作出する人工胚盤胞は、個体発生における胎児と胎盤の相互作用を理解する究極的な実験モデルになると期待される。また、これらに完全な発生能を賦与することができれば、いったん樹立した幹細胞のみを用いて理論的には無限に個体を作製することができるため、マウス以外の産業動物・非ヒト霊長類においても全能性幹細胞および人工胚盤胞の作製に挑戦することの意義は大きい。



図 2. 本領域の成果によって期待される波及効果の例。基礎生物学から産業・医学応用まで多岐にわたる

## 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。

### (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)

本領域採択時の審査結果の所見は以下の通りである。下線部が指摘事項である。

本研究領域は、先進的ゲノム解析技術と発生工学の専門家を集めて受精卵における全能性の実体を明らかにしようとする提案である。受精卵の全能性は、言わば生命の根源であることから、その基礎から応用を含めた本提案は極めて重要であり、新学術領域として妥当である。本研究領域で得られる成果は、種を超えた全能性の普遍的な原理に迫るとともに、生殖医療や動物種の保存、畜産分野など幅広い分野での応用が期待される。あわせて、生殖補助医療やゲノム編集などの新規技術における倫理基準・安全性に関する基本情報をもたらすことが期待される。

(途中省略)

一方、一部の計画研究については、研究領域における位置付けを明確にすることが望まれる。

この下線部分(指摘事項)は、以下の留意事項2に関連すると考えられるので、まとめて回答する。非公開の留意事項として以下の2件を頂いた。

### 【留意事項1】

「領域研究の遂行に当たっては、平成11年度から続いた過去の採択領域の卓越した研究成果が、どのように格段の発展や飛躍的展開に結びついているかについて具体的に整理する必要がある。」

**回答：**過去の採択領域では、特に生殖細胞の研究において最先端の研究成果を収めることができた。そこで本領域は、生殖細胞を超えて、命の始まりである全能性に着目した。最新のゲノム・エピゲノム解析技術を取り入れ、当該分野で著しい成長を見せている若手研究者を集めることにより、新領域の順調なスタートを切ることができた。この成功には、過去の領域の礎がある。以下に具体的な例を挙げる。

①卵子のエピゲノム関連因子：これまでの領域により、多くの卵子由来因子(母性因子)の機能がエピゲノム制御に関わっていることが明らかにされた。

→ これらの成果を、本領域における全能性に関わる母性因子とエピゲノムの解明につなげた。ヒストン依存性母方ゲノム刷込みの解析(小倉 *PNAS* 2019、井上 *Nat Genet* 2021)、ハムスター卵子を用いた初の母性 PIWI 関連因子の解析(塩見 *Nat Cell Biol* 2021、小倉 *Nat Cell Biol* 2021)、非典型 H3.3 分布(石内 *Nat Struc Mol Biol* 2021) など、教科書的な知見を越えた新たな成果につながった。

②精子発生におけるエピゲノム変化および受精因子獲得：精子発生の過程においてもエピゲノムは大きく変化し、受精関連因子も出現する。過去の領域で多数の成果が上がった。

→ 本領域における全能性の獲得準備に関わる父性因子の解明につなげた。前精原細胞の領域特異的 DNA メチル化(塩見 *Dev Cell* 2019)、新規膜融合因子の同定(伊川 *PNAS* 2020)、精原幹細胞における半数体発生および胚発生に必須なエピゲノム(大保 *Development* 2021) などである。

③発生工学技術の開発：最初の特定期域研究(平成11年)から新規発生工学技術の開発が精力的に進められ、生殖サイクル研究へ応用された。

→ 本領域においても一層の発生工学技術の応用を進めた。核移植クローンにより胎盤形成におけるゲノム刷り込み型 miRNA の重要性を明らかにし(小倉 *Nat Commun* 2020)、ヒト全胎状奇胎からの trophoblast stem cell の樹立(岡江 *PNAS* 2020)、精母細胞を用いた受精技術の改良(小倉 *EMBO Rep* 2022) など全能性獲得の理解につながる発生工学の開発研究を進めた。

### 【留意事項2】

「研究項目 A02 の計画研究(佐々木)について、マーモセットを用いた研究の必要性・重要性・独創性などについて疑問視する意見が複数あった。マウスとの比較研究の具体的な内容について、詳細な説明が必要である。」

**回答：**マウスとの比較研究の内容について説明を以下に示す。

①発生生物学における重要性：マーモセットは、ヒトと同じ真猿類に属し、発生学的に多くの共通性を持っている。着床直後胚は、マウスが円錐状であるのに対し、ヒトを含む霊長

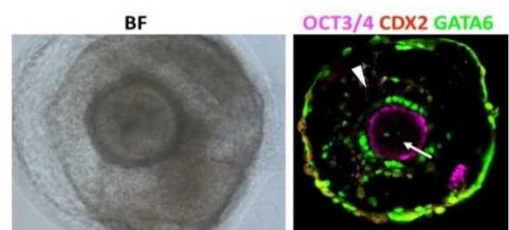


図3. 疑似着床胚培養によって発生したマーモセット胚。現時点で17日まで培養可能となり、in vitro で羊膜腔、尿膜腔の形成が認められた

類の胚は円盤状である。この相違の解析の例として、マーモセット胚の疑似着床培養に成功し、羊膜腔の形成などを *in vitro* で観察した (図3)。また、顕微授精技術を通じて、マウスとの受精機構の相違 (必要な卵子活性化の強さなど) も明らかにした (小倉、佐々木 *Mol Reprod Dev* 2019)。ヒトを含めた霊長類の初期発生を理解するためには、マーモセットを用いた研究の意義は大きい。

## ②モデル動物としての優位性

本領域では、小型霊長類であるマーモセットの利点を最大限に生かした発生工学技術により全能性の理解と技術応用を目指す。また、マーモセットにはヒト疾患と類似した症候を示すパーキンソン病など遺伝子改変疾患モデルが多く作製され、モデルとしての有用性が高い。本研究でクローン技術が確立されれば、これらの疾患モデルマーモセットから均一な表現型を示すクローン個体の複数提供が可能となる。

### (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)

中間評価結果の所見は以下の通りである。下線部が指摘事項である。

本研究領域は、全能性プログラムの解読 (研究項目 A01) 及び全能性の制御と構築 (研究項目 A02) の研究項目によって、全能性プログラムを統合的に理解し、先進的ゲノム解析技術と我が国独自の発生工学技術を融合させた全能性研究拠点を創出することを目的としている。全能性の分子生物学的な理解とその普遍原理の追求に向けて、個々の研究が順調に進行し、受精卵におけるアクチンの新機能の発見、ハムスターを用いた母性因子の機能解明などの目覚ましい成果を多数上げている。本研究領域には若手研究者も多く参画し、「若手だけの交流会」や第一著者による論文徹底解説などの若手育成に対する取り組みが行われており、実際、若手研究者がシニア研究者に劣らない優れた成果を上げていることは高く評価できる。総じて、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。

一方で、領域内共同研究の成果が増加しているものの、全体的には個別研究にとどまっている印象がある。今後、研究領域全体としての研究推進及び領域内の有機的な連携によって正面から全能性解明に焦点を当てた研究進展を期待する。

**回答：**本領域の後半の活動においては、領域内の有機的な連携を進め、最終的に **29 件** の領域内共同研究論文を發表することができた。そして、全能性の本質として、一つの因子のみで規定されるものではなく、エピゲノムのナীব状態とそれを支える核内構造および因子間相互作用による総合的な細胞学的均衡の上に成り立っていることを明らかにした。これは領域内の多様な専門性が生かされることにより、初めて達成できたものである (「6 研究目的の達成度及び主な成果」参照)。

なお、非公開の留意事項として以下の 1 件を頂いた。

**【留意事項】**「研究項目 A02 については、技術改良の工夫や本研究領域内での連携強化によって、マーモセットの体細胞核移植クローンを用いた全能性研究を促進してほしい。」

**回答：**毎月 1 回以上、マーモセット発生工学の専門家である佐々木の実中研のラボへ、マウス核移植クローンの専門家である小倉の研究者が訪れ、マーモセットの核移植クローン実験を実施した。その結果、最初に受精卵割球由来クローン産子の誕生に成功した (図4)。さらに、新規開発された G9a (ヒストンメチル化酵素) の阻害剤を用いた核移植クローン技術を開発し (小倉 *Stem Cell Rep* 2024)、それをマーモセットクローンに応用することにより、初めてマーモセットの核移植由来 ES 細胞の樹立に成功した。ここには、すでに死亡したパーキンソン病発症モデル個体の貴重な核移植由来 ES 細胞も含まれている (論文執筆中)。体細胞核移植クローン胚の胚移植実験はまだ例数が少ないため、着床例が 2 回のみで完全な体細胞由来の産子は得られていないが、着実にクローン技術を進展させることができた。



図4. 受精卵クローンにより誕生したクローンマーモセット。正常に発育している

## 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)では各計画研究の達成度を主に簡潔に説明し、(2)で領域全体の具体的な成果を説明する。

(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(担当は図1参照)

### 【計画研究】

#### A01:「全能性プログラムの解読(デコーディング)」(図5参照)

項目 A01 は、解析系の研究を主体としている。①全能性獲得プログラムの解読では、**伊川と篠原**は、ゲノム編集技術を駆使し、精子の発生、機能発動、精子-卵子膜融合に関わる数多くの因子の同定に成功し、世界有数の雄性生殖関連遺伝子データベースを構築した。また、GS細胞・精原幹細胞技術等を用いて、全能性に関連する母性・父性因子の同定を行ない、さらに補助生殖技術のマウス次世代への影響まで探索し、社会的課題にも挑戦した。**宮本と島本**は、互いに協力し、マウス受精卵における細胞物理学的解析を駆使し、全能性核に特異的な核アクチンの役割、胚性遺伝子活性化(ZGA)期の2細胞胚核の柔軟な物理的特性を明らかにした。これらは異分野融合の利点が最大限に発揮された業績である。②全能期の発生プログラムの解読では、**青木**は、minor ZGAの役割およびコアヒストン H3 とリンカーヒストン H1 variant の1~2細胞期におけるダイナミクスを解明し、長年にわたり研究を重ねてきた全能性・ZGA とヒストンの関連研究の集大成を達成した。**塩見**は、トランスポゾンおよび結合 RNA 因子に依存する胚性遺伝子の発現制御メカニズム、さらにはハムスターモデルを用いて雌性生殖細胞(卵子)における PIWI-pRNA 系の役割を初めて明らかにするなど、世界的に注目される業績を数々発表した。③全能性消失プログラムの解読では、**井上と山口**が、H3K27me3 依存性の非典型刷込み遺伝子の成立のメカニズムとその胎盤発生の役割、ポリコーム経路との関連を明らかにし、卵子と胎盤をエピゲノムでつなぐという哺乳類の発生学におけるマイルストーン的な業績を打ち立てた。さらに、ストレス依存型の P53 の活性化による ES 細胞からの全能性2細胞期様状態へ移行する分子メカニズムを明らかにし、全能性の理解に新たな洞察を加えた。

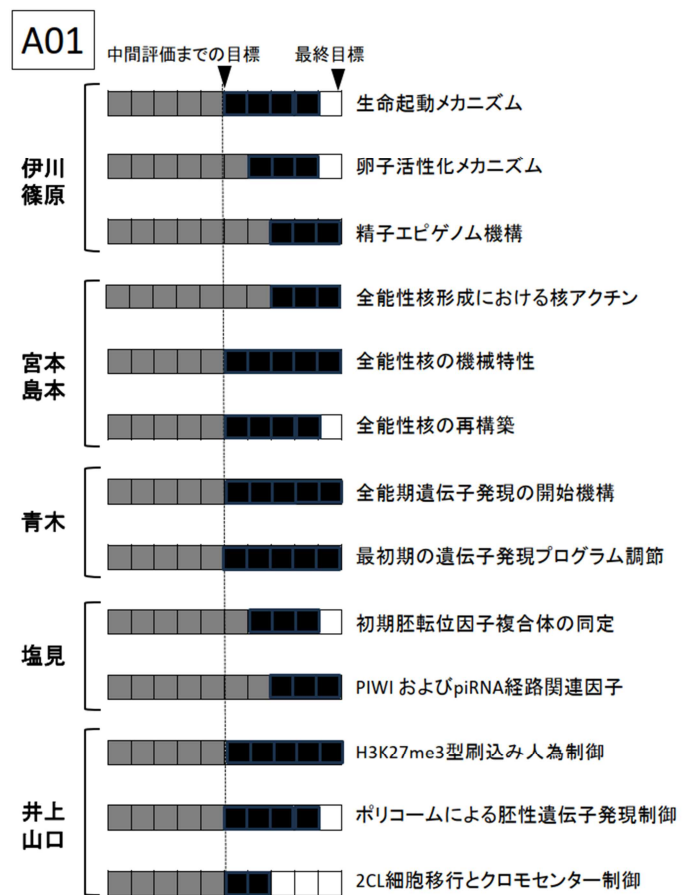


図5. A01 計画研究 における達成度。黒枠は後半の達成度

#### A02:「全能性の制御と構築(デザイン)」(図6参照)

項目 A02 は、応用系の研究を主体としている。①In vitro 再プログラム化による全能性構築では、**新富**は、独自の in vitro 染色体構成・再プログラム技術をさらに改良し、トポイソメラーゼ II の染色体における機能を初めて実験的に解明し、さらにタンパク質工学の最新技術を用いて、細胞周期の分子機構を明らかにするための Cdk1-cyclin B 複合体(MPF)の調製に成功した。本領域における in vitro タンパク質生化学解析の支柱的な役割を果たした。②エピゲノム制御による全能性構築では、**石内**は、さまざまな微量シーケンス解析技術を新規開発・改良を実施し、マウス初期胚における H3 ヒストンバリエーション初期状態の同定とその後の置換、初期胚の各ステージ特異的なヌクレオソーム動態、そして新生 RNA (ZGA の RNA) の同定シーケンス技術確立など独創性の高い目覚ましい実績を挙げた。③幹細胞を用いた全能性構築では、**岡江と大日向**は、ヒト胎盤形成解明のための高品質 TS 細胞の樹立とその特性

解析を行い、さらに初の機能的マウス新規原始内胚葉幹細胞 (PrES 細胞) の樹立に成功し、それを用いて子宮に着床する人工胚盤胞を形成した。胚盤胞から着床・胎盤形成の理解を飛躍的に高める業績を立てた。④核移植を用いた全能性構築では、小倉と日野は主にマウス核移植実験系を用いて胎盤の正常化を含めた、より完全な全能性の構築、そして新規 G9a 阻害剤による体細胞クローンの劇的な改善を達成し、核移植クローンのエピゲノム情報と技術改良の世界的な先導を果たした。また、卵子・受精卵の染色体解析、とくにマルチカラー染色体 FISH など、領域内の技術的支援に大きく貢献した。佐々木は非ヒト霊長類モデルであるマーモセットを駆使し、核移植クローンや in vitro 疑似着床モデルの開発などにより、全能性獲得および胚発生のメカニズムにおける霊長類とマウスの共通性および非共通性を明らかにし、本領域におけるマウスからヒトへの外挿に大きな役割を果たした。

**【公募研究】** 公募研究は、2年×2期＝4年の研究期間であり、それぞれ選考が行われるが、多くのメンバーが2期4年にわたり活躍した。最初の2年での実績や研究の方向性・独創性への期待がその理由であり、実際に領域終了時まで多くの公募班員は顕著で独自性の高い業績を達成した(論文投稿中も含む)。深谷は、エンハンサー配列およびターゲット遺伝子の転写活性を1細胞レベルで可視化する独自のショウジョウバエ初期胚のライブイメージング解析系を駆使し、エンハンサー配列のRNA転写活性は(同配列に結合する)転写因子量を調節する事でターゲット遺伝子発現を正負にコントロールする事を世界に先駆けて明らかにした。さらに、数分おきに転写開始・停止を繰り返す転写バーストの強さと周期の制御メカニズムを明らかにした。栗原は、本領域唯一の植物研究者であり、植物の真の全能性を追い求めるという世界でも希な研究を続けている。独自の in vitro 培養系の開発により、植物配偶子である卵細胞の形成過程をライブイメージングにより追跡し、植物の配偶体細胞の初期状態が配偶子である可能性を示した。また、胚体外細胞の機能など、哺乳類との収斂進化を示唆する興味深い成果も得た。依馬は、カンクイザルの胚および幹細胞の体外操作・観察技術を開発し、胚盤胞の内部細胞塊細胞の一部が栄養膜に移動し運命転換しうることを初めて証明した。これはマウスの知見とは全く異なる現象であり、霊長類を用いた研究の重要性を改めて示した。原は独自の視点からショウジョウバエ卵賦活化における母性 mRNA 翻訳調節機構に必須なキナーゼである PNG の解析を進め、自身のターゲットが局在する RNP 顆粒上へリクルートされると同時に活性化すること、そして関連3因子(PLU, PNG, GNU)の結合3Dモデルを明らかにした。京極は高解像度顕微鏡と高度な胚操作技術を駆使し、受精卵の雌雄前核の分離された状態でのエピゲノム制御がその後の発生に重要であることを実験的に初めて明らかにした。また、新規技術である Repli-seq (DNA複製タイミングによるシーケンス解析)を用いて、マウス胚のゲノム構築転換期を示すことに成功した。関は ZGA 上流遺伝子の一つ Dux に非依存的な遺伝子カスケードを同定し、新たな胚発生開始メカニズムを提唱した。大保は精原幹細胞における H3K4me3 が精子発生のみならず、受精後の胚発生にも影響することを明らかにし、極めて稀少な「父性因子」としての役割を同定した。橋本は4年間を通じて細胞間競合について着目した研究を進め、例えば10個ほどしかない epiplast が低品質の細胞を排除して高品質を保っていることを明らかにし、そのメカニズムを追求した。原田・大川(1期ずつ)は、単一細胞 multi-omics 技術の開発、特に最新のマルチプレックス抗体染色技術と pseudotime 解析技術を開発し、多様な組織や胚への応用が期待される。なお、関、

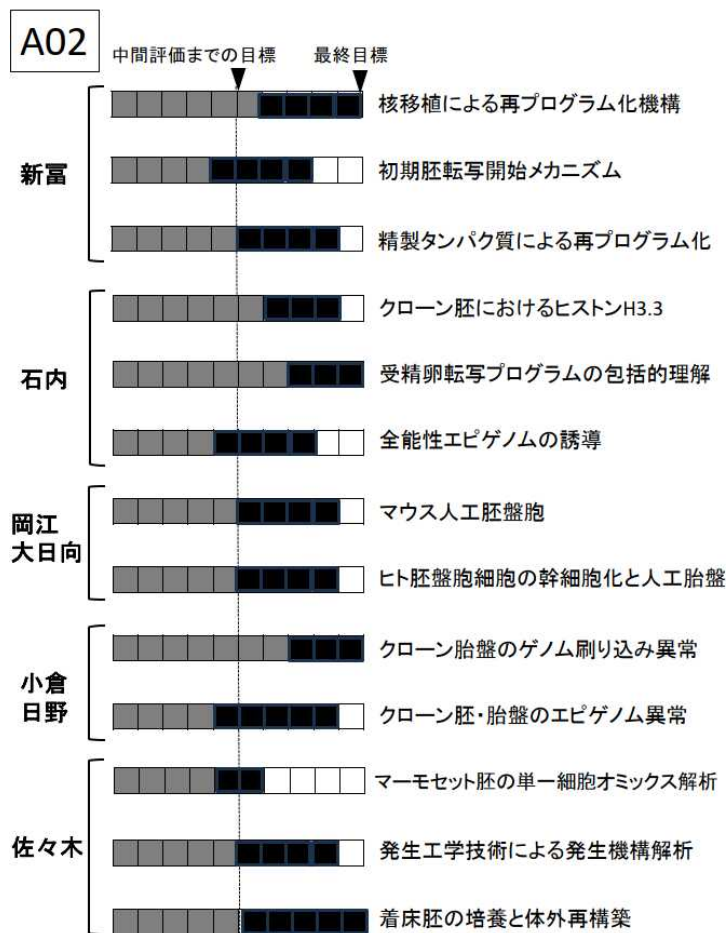


図6. A02における達成度。黒枠は後半の達成度

中村、そして計画研究の山口、石内らは、ES細胞に存在する2細胞期様細胞の解明を進め、そのエネルギー産生や脂肪滴の特性を明らかにするとともに、既報となっているいわゆる株化全能性細胞の再現性の検証を行ってきたが、最終的に、株化細胞としての全能性細胞の再現性は低いこと、そして現在は2細胞期様での全能性状態の維持は困難であり、本来遷移するものとしての特性を改変することが可能になるかどうかは、今後の検証が必要であると結論づけた。

**(2) 本研究領域により得られた成果について**

本領域5年間で得られた主な成果を解説する。中間評価で「全体的には個別研究にとどまっている印象」というコメントを頂いたため、後半研究期間は、研究項目および計画研究・公募研究の枠を超えて共同研究を精力的に進めた。これにより、領域内共同研究論文は**29件**(重複数えず)に達した。また、Science、PNAS、Nat Genet、Nat Commun、Nat Struct Mol Biolなどに掲載された特に顕著な成果**54件**(いずれもcorresponding paper)については、HPで解説記事を掲載した。

本領域全員による全能性の解明に向けた取組を図7に示した。以下、それぞれの研究課題ごとに記載する。

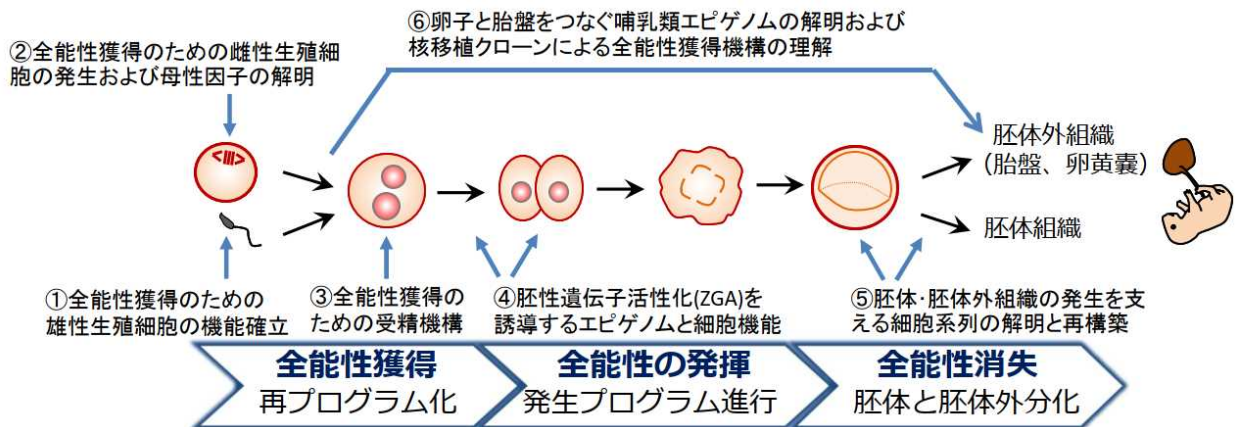


図7. 本領域における全能性の解明に向けた取組

**①全能性獲得のための雄性生殖細胞の機能確立**

伊川は、精巣網羅的遺伝子ノックアウトにより、276系統ものノックアウトマウスを作出し、その表現型解析を進めた。精巣上体の精子成熟を制御するルミクリン機構 (Science 2020; Nat Commun 2023)、先体膜タンパク質の生合成を促進因子 (PNAS 2023)、先体反応必須因子 (Sci Adv 2023) など多数の業績を挙げた。また、篠原は、センダイウイルスFタンパク質をレンチウイルスベクターに発現させることで、精子幹細胞への効率的な遺伝子導入を可能にした (Stem Cell Rep 2020)。また、精細胞と精細管上皮構造のさまざまな因子を通じた相互作用など、多数の論文で発表した(篠原+小倉 PNAS 2020; Genes Dev 2021 など多数)。父性因子として、精原幹細胞の H3K4me3 の役割も示された(大保+小倉 Development 2021; 他投稿準備中)。また、一次精母細胞染色体が細胞質を少なくした未成熟卵子内で正常に減数分裂を進行させることが明らかになり、減数分裂停止ミュータント雄マウスからの産子作出に成功した(小倉+京極+日野 EMBO Rep 2022)。

**②全能性獲得のための雌性生殖細胞の発生および母性因子の解明**

ゲノム編集マウスを用いて全能性に関連する卵側因子を探索し、OOSP1~3 因子は単独でもファミリーとしても必須でない一方 (伊川 Cells 2020)、PABPN1L が GV~MII 期の母性 mRNA 分解に重要であることを見出した (伊川 JRD 2024)。塩見と小倉は、それぞれ独立に、哺乳類において PIWI-piRNA 系が機能的な卵子形成(母性因子の確立)に必須であることを示した(Nat Cell Biol 2021a; 2021b) (図8)。塩見はトランスポゾンや小分子 RNA 解析に必須な高精度ハムスターゲノム配列を発表し、現在世界中で利用されている(Nucleic Acids Res 2021)。また、Kitl を欠損して不妊症となる早発卵巣不全の卵巣に Kitl を発現

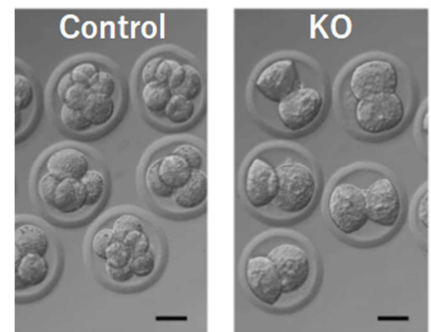


図8. PIWI-piRNA系不全の雌ハムスター由来受精卵。卵子は形成され、受精するが発生が停止する。PIWI-piRNA系が母性因子の確立に必須であることを示唆する

するアデノ随伴ウイルスとアデノウイルスを導入すると自然交配によりマウス子孫を作出した。これは卵巣における不妊症治療の最初の報告で難治性の不妊症に対する新しい治療法となる可能性がある(篠原 *Cell Rep Med* 2022)。卵子のエピゲノム基盤では、DNA メチル化に H3K36me2 と H3K36me3 の両者が役割分担をしていること(石内 *Nat Commun* 2022)そしてリンカーヒストンが卵子の成熟に必須であることを明らかにした(青木 *Reproduction* 2022)。

### ③全能性獲得のための受精機構

伊川は、精子と卵の融合課程に必須な6因子を同定し(*PNAS* 2020a; 2020b; 2022; 2023, *Commun Biol* 2023) (図9)、また精子側の融合因子と言われた Izumo1 がラットでは精子-卵子結合因子であることを示した(*Front Cell Dev Biol* 2022)。小倉+本多は、ノックアウトハムスター作出技術を開発し、これまで機能が不明であった精子先体酵素アクロシンが精子の透明帯通過に必須であることを明らかにした(*PNAS* 2020)。また、篠原+小倉は、補助受精技術を繰り返すと子孫に奇形や行動異常の頻度が上昇することを明らかにした(*J Clin Invest* 2023)。

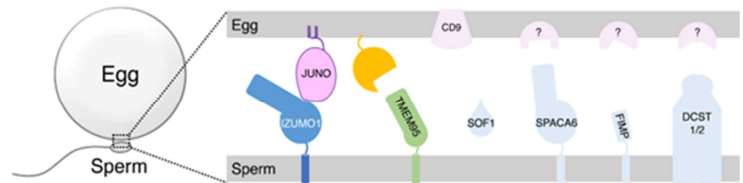


図9. 全能性獲得に必須な精子-卵子融合因子として、FIMP, SOF1, TMEM95, SPACA6, DCST1/2, FREY を新たに同定した

### ④前核期胚の特性と胚性遺伝子活性化(ZGA)を誘導するエピゲノムと細胞機能

受精後の前核形成から ZGA (胚性遺伝子活性化) (マウスは2細胞期) までは、全能性を維持しつつ、エピゲノムレベルおよび細胞レベルで劇的な変化が生じる時期であり、全能性理解の根幹を成す。本領域でも多数の班員がこの時期の分子メカニズムに挑戦した(図10)。前核期胚には、ヒストン H3.3 がゲノムワイドに均一に分布していること、そしてこの非典型 H3.3 パターンが全能性胚に特有の転写状態の確立に重要であること(石内+小倉 *Nat Struct Mol Biol* 2021)、ヒストン H2AX がクロマチンを弛緩させていること(青木 *Cell Death Discov* 2024)、ヌクレオソーム位置に規則性がないという極めて特徴的なクロマチン状態にあることを発見した(石内 *Genes Dev* 2023)。前核には特有の重合化核アクチンの骨格構造が存在し、DNA 損傷修復を促していること (宮本 *Cell Rep* 2020; *J Biochem* 2020)、雌雄前核のサイズが核膜孔の密度およびヒストンメチル化状態と密接な関係にあること (京極 投稿中)が示された。そして、このナイーブ状態から ZGA 開始に移行するメカニズムの理解も進んだ。その H3.3 の前核期のパターンに H3.1/3.2 が入ることが major ZGA の誘導に必須であること (青木 *Nucleic Acid Res* 2024)、この major ZGA が始まる2細胞期において一過的に核膜が物理的に柔らかくなるのが必須であること (宮本+島本 投稿中)、そしてアンチセンスオリゴを用いて、この ZGA の初期に一過的に発現するレトロトランスポゾン (MERVL) が初期胚の発生に必須であり、タンパク質への翻訳は不要であることが初めて明らかにされた (塩見 *Nat Genet* 2023)。その他、ZGA 関連では、多数の Dux ファミリー遺伝子 (青木+中村 *Sci Rep* 2020)、H3K9me2 の消失により活性化する Obox family (立花 未発表) が minor ZGA から major ZGA への移行制御を行っていることを示した (石内 *Cell Rep* 2024 ; 塩見+小倉 *eLife* 2024)。

クローン胚の解析に基づく必須の ZGA 遺伝子 (宮本+小倉 *Life Sci Alliance* 2023) 等が明らかにされた。なお、2細胞期以降の全能性の消失については、PRC タンパク質の解析により、条件的 (facultative) ヘテロクロマチンの確立を緩慢にすることで、クロマチンに可塑性を持たせているという重要な機構が示唆された(井上ら投稿中)。また、ZGA で開始されるエンハンサーの制御機能については、深谷がショウジョウバエ初期胚の高解像度ライブイメージング技術を用い

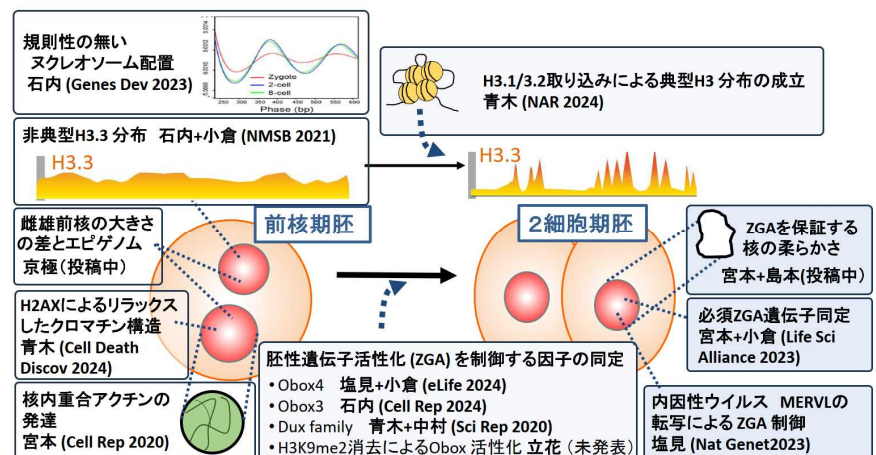


図10. 多くの班員によって、前核期のナイーブ状態から、2細胞期の胚性遺伝子発現活性化 (ZGA) へ遷移するメカニズムが明らかにされた

て転写バーストを可視化し、転写因子の挙動および転写活性の制御との関連について顕著な業績を挙げた(*Mol Cell* 2020; *Curr Biol* 2021; *Nucleic Acids Res* 2022; *Nat Commun* 2023; *Mol Cell* 2023; *Sci Adv* 2023)。以上により、ゲノム構造およびエピゲノム状態の解析により前核期核がナイーブな真の全能性状態を獲得していること、そして2細胞期核は定義上の全能性を有する(割球1個が完全に発生する)が、すでにナイーブ状態は脱していることが示された。

### ⑤胚体・胚体外組織の発生を支える細胞系列の解明と再構築

哺乳類胚は、胚盤胞期に内細胞塊—胚体組織と栄養外胚葉—胚体外組織(胎盤)の2つの系列に分化する。それぞれの系列からはES細胞およびTS(trophoblast stem)細胞が樹立されるが、前者は多能性を有するのに対し、後者は胎盤系列のみに分化するという相違がある。そこで、ChIP-seq および shRNA 実験により、マウス TS 細胞の胎盤系列としての運命付けが、ゲノム中に存在する大規模な抑制性 H3.1-H3K9me3 ドメインに制御されていること、そしてこのドメインの除去により TS 細胞クローンマウスが誕生することを報告した(小倉+岡江 *Genes Dev* 2022) (図 1 1)。一方、ヒト TS 細胞に関しては、その第一人者である岡江が、全胎状奇胎からの TS 細胞の樹立に成功し(*PNAS* 2020)、ES 細胞から TS 細胞への転換に霊長類特異的マイクロ RNA クラスター (C19MC) が必要であることを発見し(*Nat Commun* 2022)、さらに CRISPR スクリーニングによりヒト胎盤細胞の分化機構およびマウス胎盤細胞との対応を提示することができた(*PNAS* 2023)。そして岡江班の分担者である大日向は、マウスの機能的な原始内胚葉幹細胞(PrES 細胞)を世界に先駆けて樹立し、さらにそれを ES 細胞および TS 細胞とともに人工胚盤胞(ブラストイド)を作成し、着床させることに成功した(*Science* 2022) (図 1 2)。初の人工胚盤胞からの産子作出に大きく一歩を踏み出したと言える。

### ⑥卵子と胎盤をつなぐ哺乳類エピゲノムの解明および核移植クローンによる全能性獲得機構の理解

哺乳類特有の卵子と胎盤をつなぐエピゲノム機構の解明も進んだ。非典型ポリコーム抑制複合体1の欠損卵では、一部の遺伝子で H3K27me3 が欠落し、それが受精後も不可逆的に伝承され、次世代において胎盤特異的な H3K27me3 依存的な(非典型)ゲノム刷込みの破綻と胎盤過形成を引き起こすことを明らかにし(井上 *Nat Genet* 2021)、その胎盤異常の責任遺伝子として *Sfmbt2* mRNA 群と *Slc38a4* を同定した(井上+小倉 *Genes Dev* 2022)。この卵子と胎盤をつなぐ非典型刷込み機構は、体細胞核移植クローン胚の発生にも影響を与えていることが明らかになった。マウス核移植クローンにおける胎盤過形成は20年以上にわたる謎であったが、偶然にもこの非典型刷込みの制御下にある *Sfmbt2* miRNA クラスターの loss of imprinting による両アレル性発現が原因であることが明らかになった(小倉 *PNAS* 2019; 小倉+本多 *Nat Commun* 2020)。また、小倉はマウスクローン胚の発生能改善も目指し、特異性の高い新規 G9a(ヒストンメチル化転移酵素)阻害剤を従来の TSA(ヒストン脱アセチル化阻害剤)と組み合わせるだけで10倍近い出生率を達成した(*Stem Cell Rep* 2024)。この G9a 阻害剤は、マーモセットのクローンにも効果的であり、核移植由来 ES 細胞の樹立が可能となり、世界唯一のパーキンソン病モデルマーモセットの線維芽細胞から ES 細胞を樹立することにも成功した(小倉+佐々木 投稿準備中)。

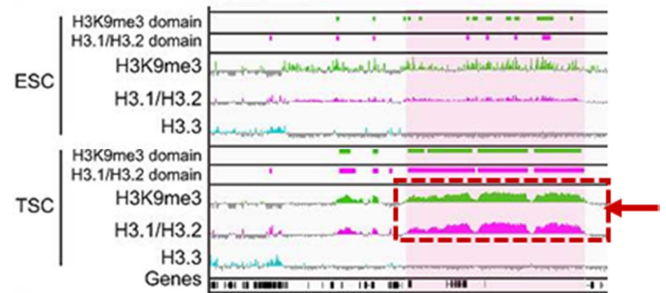
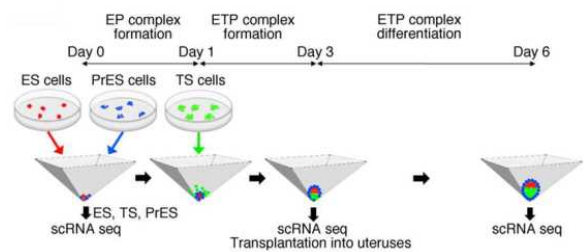


図 1 1. マウス TS 細胞は大規模な H3.1/3.2-H3K9me3 ドメインにより、胎盤系列の特性を保っている

### 3つの幹細胞による人工胚盤胞の作製



### 人工胚盤胞の子宮への移植

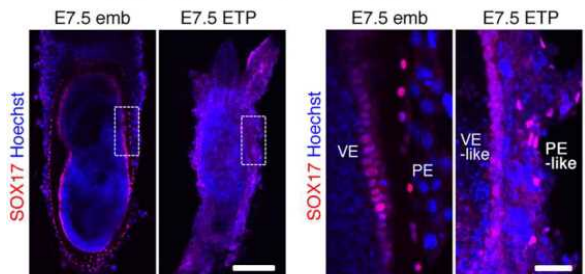


図 1 2. PrES 細胞の開発により、3つの幹細胞のみからなる人工胚盤胞を子宮に着床させることに成



## 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6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。

雑誌論文（原著論文 393 件、総説 63 件）[重複含まず]、招待講演（国内 163 件、国際 83 件）などのうち主な成果を以下に示す。各班員の（ ）内は総数を示す。◎は領域内共同研究論文。

### A01：全能性プログラムの読解（デコーディング）

#### ●計画研究1：伊川正人・篠原隆司（分担）●

雑誌論文（原著論文 117 件、総説 11 件）：

- ◎Kanatsu-Shinohara M, Shiromoto Y, Ogonuki N, Inoue K, Hattori S, Miura K, Watanabe N, Hasegawa A, Mochida K, Yamamoto T, Miyakawa T, Ogura A (計画班), \*Shinohara T. Intracytoplasmic sperm injection induces transgenerational abnormalities in mice. *J Clin Invest*. 133(22): e170140 (2023)
- Lu Y, (略) \*Ikawa M. 1700029115Rik orchestrates the biosynthesis of acrosomal membrane proteins required for sperm-egg interaction. *PNAS*. 120(8):e2207263120. (2023)
- ◎Oura S, Hino T (計画班), (略) Matsuyama M, Akira S, Ishiguro K, \*Ikawa M. Trim41 is required to regulate chromosome axis protein dynamics and meiosis in male mice. *PLoS Genet*. 18(6): e1010241 (2022)
- ◎Mori M, Yao T, Mishina T, Endoh H, Tanaka M, Yonezawa N, Shimamoto Y (計画班), Yonemura S, Yamagata K, Kitajima TS, \*Ikawa M. RanGTP and the actin cytoskeleton keep paternal and maternal chromosomes apart during fertilization. *J Cell Biol*. 220(10): e202012001 (2021)
- ◎Morimoto H, (略), Ogura A (計画班), (略), Trumpp A, \*Shinohara T. An interplay of NOX1-derived ROS and oxygen determines the spermatogonial stem cell self-renewal efficiency under hypoxia. *Genes Dev*. 35:250-260 (2021)
- Shimada K, Park S, (略), \*Matzuk MM, \*Ikawa M. ARMC12 regulates spatiotemporal mitochondrial dynamics during spermiogenesis and is required for male fertility. *PNAS*. 118:e2018355118 (2021)
- Kiyozumi D, Noda T, (略), \*Matzuk MM, \*Ikawa M. NELL2-mediated lumicrine signaling through OVCH2 is required for male fertility. *Science*. 368:1132-1135 (2020)
- Noda T, Lu Y, (略), \*Matzuk MM, \*Ikawa M. Sperm proteins SOF1, TMEM95, and SPACA6 are required for sperm-oocyte fusion in mice. *PNAS*. 117:11493-11502 (2020)
- Fujihara Y, Lu Y, (略), \*Matzuk MM, \*Ikawa M. Spermatozoa lacking Fertilization Influencing Membrane Protein (FIMP) fail to fuse with oocytes in mice. *PNAS*. 117:9393-9400 (2020)
- ◎Kanatsu-Shinohara M, Ogonuki N, Matoba S, Ogura A (計画班), \*Shinohara T. Autologous transplantation of spermatogonial stem cells restores fertility in congenitally infertile mice. *PNAS*. 117:7837-7844 (2020)

#### ●計画研究2：宮本 圭・島本 勇太（分担）●

雑誌論文（原著論文 20 件、総説 9 件）：

- \*Tamura I, \*Miyamoto K, (略) Sugino N. Nuclear actin assembly is an integral part of decidualization in human endometrial stromal cells. *Commun Biol*. Accepted (2024)
- ◎Ihashi S, (略) Ogura A (計画班), Ikawa M (計画班), \*Miyamoto K. Incomplete activation of *Alyref* and *Gabpb1* leads to preimplantation arrest in cloned mouse embryos. *Life Sci Alliance*. 6(11): e202302296 (2023)
- Fukuyama T, (略) \*Shimamoto Y. Morphological growth dynamics, mechanical stability, and active microtubule mechanics underlying spindle self-organization. *PNAS*. 119(44):e2209053119. (2022)
- Tomikawa J, (略) Matsumoto K, \*Miyamoto K. Cell division- and DNA replication-free reprogramming of somatic nuclei for embryonic transcription. *iScience* 24(11):103290 (2021)
- Tomikawa J and \*Miyamoto K. Structural alteration of the nucleus for the reprogramming of gene expression. *FEBS J*. in press (2021) (総説)
- Shindo T, Ihashi S, (略) \*Miyamoto K. Visualization of endogenous nuclear F-actin in mouse embryos reveals abnormal actin assembly after somatic cell nuclear transfer. *J Biochem*. 169:303-311 (2021)
- Tanaka M, \*Shimamoto Y. Local body weight measurement of the spindle. *Dev Cell*. 56:871-872 (2021) (総説)
- Okuno T, (略), Grosse R, \*Miyamoto K. Zygotic nuclear F-actin safeguards embryonic development. *Cell Rep*. 31:107824 (2020)

#### ●計画研究3：青木 不学●

雑誌論文（原著論文 8 件、総説 1 件）：

1. \*Funaya S, Takahashi Y, Suzuki MG, Suzuki Y, \*Aoki F. H3.1/3.2 regulate the initial progression of the gene expression program. *Nucleic Acids Res.* gkae214. (2024)
2. Kawamura M, Funaya S, Sugie K, Suzuki MG, \*Aoki F. Asymmetrical deposition and modification of histone H3 variants is essential for zygote development. *Life Sci Alliance.* 4:e202101102 (2021)
3. ©Sugie K, Funaya S, Kawamura M, Nakamura T (公募班), Suzuki MG, \*Aoki F. Expression of Dux family genes in early preimplantation embryos. *Sci Rep.* 10:19396 (2020)
4. Yuzawa T, Matsuoka M, Sumitani M, Aoki F, Sezutsu H, \*Suzuki MG. Transgenic and knockout analyses of Masculinizer and doublesex illuminated the unique functions of doublesex in germ cell sexual development of the silkworm, *Bombyx mori*. *BMC Dev Biol.* 20:19 (2020)

#### ●計画研究 4：塩見 春彦●

雑誌論文（原著論文 10 件、総説 2 件）：

1. ©Guo Y, Inoue, K, (略) \*Ogura A (計画班), \*Siomi H. Obox4 promotes zygotic genome activation upon loss of Dux. *eLife.* e95856 (2024).
2. Sakashita A, Kitano T, (略) Murano K, \*Siomi H. Transcription of MERVL retrotransposons is required for preimplantation embryo development. *Nat Genet.* 55(3):484-495. (2023)
3. Li TD, \*Murano K, Kitano T, Guo Y, Negishi L, \*Siomi H. TDP-43 safeguards the embryo genome from L1 retrotransposition. *Sci Adv.* 8(47):eabq3806. (2022)
4. ©Takeuchi C, (略) Fukaya T (公募班), \*Siomi H, \*Iwasaki YW. Mod(mdg4) variants repress telomeric retrotransposon HeT-A by blocking subtelomeric enhancers. *Nucleic Acids Res.* 50(20):11580-11599. (2022)
5. Hasuwa H, (略), Sasaki H, \*Siomi H. Production of functional oocytes requires maternally expressed PIWI genes and piRNAs in golden hamsters. *Nat Cell Biol.* 23:1002-1012 (2021)
6. Ishino K, Hasuwa H, (略), Siomi MC, Morishita S, \*Siomi H. Hamster PIWI proteins bind to piRNAs with stage-specific size variations during oocyte maturation. *Nucleic Acids Res.* 49: 2700-2720 (2021)
7. Murano K, Iwasaki YW, (略), Siomi MC, and \*Siomi H. Nuclear RNA export factor variant initiates Piwi-piRNA-guided co-transcriptional silencing. *EMBO J.* 38:e102870 (2019)
8. Yamanaka S, Nishihara H, (略), Sasaki H, and \*Siomi H. Broad heterochromatic domains open in gonocyte development prior to *de novo* DNA methylation. *Dev Cell.* 51:21-34.e5 (2019)

#### ●計画研究 5：井上 梓・山口 新平（分担）●

雑誌論文（原著論文 15 件、総説 2 件）：

1. Ito T, (略) Surani MA, Ito T, \*Yamaguchi S, Tada M. DNMT1 can induce primary germ layer differentiation through *de novo* DNA methylation. *Genes Cells,* 1–18 (2024)
2. ©Matoba S, Kozuka C, (略) Ohhata T, Ogura A (計画班), \*Inoue A. Noncanonical imprinting sustains embryonic development and restrains placental overgrowth. *Genes Dev.* 36(7-8):483-494 (2022)
3. Hagihara Y, (略) \*Yamaguchi S. Tet1 regulates epigenetic remodeling of the pericentromeric heterochromatin and chromocenter organization in DNA hypomethylated cells. *PLoS Genet.* 17:e1009646 (2021)
4. Mei H, Kozuka C, Hayashi R, Kumon M, Koseki H, \*Inoue A. H2AK119ub1 guides maternal inheritance and zygotic deposition of H3K27me3 in mouse embryos. *Nat Genet.* 53:539-550 (2021)
5. Chen Z, Yin Q, Inoue A, Zhang C, \*Zhang Y. Allelic H3K27me3 to allelic DNA methylation switch maintains noncanonical imprinting in extraembryonic cells. *Sci Adv.* 5:eaay7246 (2019)

#### ○公募研究：大杉 美穂○

雑誌論文（原著論文 1 件、総説 0 件）：

1. Totsuka T, \*Ohsugi M. Production of mouse androgenetic embryos using spindle perturbation. *Sci Rep.* 10:6556 (2020)

#### ○公募研究：深谷 雄志○

雑誌論文（原著論文 7 件、総説 3 件）：

1. \*Fukaya T, Enhancer dynamics: Unraveling the mechanism of transcriptional bursting. *Science Advances.* 9(31). (2023) (総説)
2. Kawasaki K, \*Fukaya T, Functional coordination between transcription factor clustering and gene activity. *Molecular Cell.* 83: 1605-1622. (2023)
3. Hamamoto K, Umemura Y, Makino S, \*Fukaya T, Dynamic interplay between non-coding enhancer transcription and gene activity in development. *Nat Commun.* 14(1):826. (2023)

4. Yokoshi M, Kawasaki K, Cambón M, \*Fukaya T. Dynamic modulation of enhancer responsiveness by core promoter elements in living *Drosophila* embryos. *Nucleic Acids Res.* gkab1177 (2021)
5. \*Fukaya T. Dynamic regulation of anterior-posterior patterning genes in living *Drosophila* embryos. *Curr Biol.* 31:2227-2236 (2021)
6. Yokoshi M, Segawa K, \*Fukaya T. Visualizing the Role of Boundary Elements in Enhancer-Promoter Communication. *Mol Cell.* 78:224-235.e5 (2020)

#### ○公募研究：栗原 大輔○

雑誌論文（原著論文 11 件、総説 0 件）：

1. Susaki D, Suzuki T, Maruyama D, Ueda M, \*Higashiyama T, \*Kurihara D. Dynamics of the cell fate specifications during female gametophyte development in *Arabidopsis*. *PLoS Biol.* 19:e3001123 (2021)
2. \*Kurihara D, Mizuta Y, Nagahara S, Higashiyama T. ClearSeeAlpha: Advanced optical clearing for whole-plant imaging. *Plant Cell Physiol.* pcab033 (2021)

#### ○公募研究：依馬 正次○

雑誌論文（原著論文 18 件、総説 1 件）：

1. Matsumoto S, Okamura E, Muto M, \*Ema M. Similarities and differences in placental development between humans and cynomolgus monkeys. *Reprod Med Biol.* 22:e12522 (2023). (総説)

#### ○公募研究：黒木 俊介○

雑誌論文（原著論文 4 件、総説 0 件）：

1. Kuroki S, (略) Shinkai Y, \*Tachibana M. H3K9 Demethylases JMJD1A and JMJD1B Control Prospermatogonia to Spermatogonia Transition in Mouse Germline. *Stem Cell Reports.* 15:424-438 (2020)

#### ○公募研究：橋本 昌和○

雑誌論文（原著論文 2 件、総説 1 件）：

1. Hashimoto M, \*Sasaki H. Cell competition controls differentiation in mouse embryos and stem cells. *Curr Opin Cell Biol.* 67:1-8 (2020) (総説)

#### ○公募研究：原 昌稔○

雑誌論文（原著論文 5 件、総説 2 件）：

1. \*Hara M, \*Fukagawa T. Dynamics of kinetochore structure and its regulations during mitotic progression. *Cell Mol Life Sci.* 77:2981-2995 (2020) (総説)

#### ○公募研究：原田 哲仁○

雑誌論文（原著論文 11 件、総説 0 件）：

1. Handa T, Harada A, (略), \*Ohkawa Y, \*Kimura H. Chromatin integration labeling for mapping DNA-binding proteins and modifications with low input. *Nat Protoc.* 15:3334-3360 (2020)

#### ○公募研究：高岡 勝吉○

雑誌論文（原著論文 6 件、総説 0 件）：

1. \*Mizuno K, (略) Takaoka K, Itabashi T, Iwane AH, Nakai J, Shiratori H, \*Hamada H. Role of Ca<sup>2+</sup> transients at the node of the mouse embryo in breaking of left- right symmetry. *Sci Adv.* 6:eaba1195 (2020)

#### ○公募研究：関 由行○

雑誌論文（原著論文 1 件、総説 0 件）：

1. Yamamoto M, Suwa Y, Sugiyama K, Okashita N, Kawaguchi M, Tani N, Matsubara K, Nakamura A, \*Seki Y. The PRDM14-CtBP1/2-PRC2 complex regulates transcriptional repression during the transition from primed to naïve pluripotency. *J Cell Sci.* 133:jcs240176 (2020)

#### ○公募研究：京極 博久○

雑誌論文（原著論文 4 件、総説 1 件）：

1. \*Hamazaki N, Kyogoku H, (略) Kitajima TS, Ito T, Leitch HG, \*Hayashi K. Reconstitution of the oocyte transcriptional network with transcription factors. *Nature.* 589:264-269 (2021)
2. Yoshida S, Nishiyama S, Lister L, Hashimoto S, Mishina T, Courtois A, Kyogoku H, (略) \*Kitajima TS. Prc1-rich kinetochores are required for error-free acentrosomal spindle bipolarization during meiosis I in mouse oocytes. *Nat Commun.* 11:2652 (2020)

#### ○公募研究：本多 新○

雑誌論文（原著論文 2 件、総説 2 件）：

1. Sari GP, (略) Honda A, Isotani A. Scheduled simple production method of pseudopregnant female mice for

embryo transfer using the luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Sci Rep.* 12::21985 (2022).

### ○公募研究：久保 直樹○

雑誌論文（原著論文 4 件）：

1. \*Kubo N, (略) Shirane K, \*Sasaki H. Combined and differential roles of ADD domains of DNMT3A and DNMT3L on DNA methylation landscapes in mouse germ cells. *Nat Commun.* 15:3266 (2024).
2. \*Kubo N, Chen PB, Hu R, Ye Z, Sasaki H, \*Ren B. H3K4me1 facilitates promoter-enhancer interactions and gene activation during embryonic stem cell differentiation. *Mol Cell.* 84: 1742-1752.e5. (2024)

### ○公募研究：大川 恭行○

雑誌論文（原著論文 17 件）：

1. Tomimatsu K, (略)Narita M, \*Ohkawa Y. Precise immunofluorescence canceling for highly multiplexed imaging to capture specific cell states. *Nat Commun.* 15(1):3657 (2024)

### ○公募研究：立花 誠○

雑誌論文（原著論文 2 件、総説 2 件）：

1. Okashita N, Maeda R, \*Tachibana M. CDYL reinforces male gonadal sex determination through epigenetically repressing Wnt4 transcription in mice. *PNAS* 120:e2221499120 (2023)

## A02：全能性の制御と構築（デザイン）

### ●計画研究 6：新富 圭史●

雑誌論文（原著論文 8 件、総説 1 件）：

1. \*Shintomi K, Masahara-Negishi Y, Shima M, Tane S, Hirano T. Recombinant cyclin B-Cdk1-Suc1 capable of multi-site mitotic phosphorylation in vitro. *PLoS One.* 19:e0299003 (2024)
2. Yoshida MM, (略) Shintomi K, \*Hirano T. Molecular dissection of condensin II-mediated chromosome assembly using in vitro assays. *Elife.* 11:e78984 (2022)
3. Shintomi K, \*Hirano T. Guiding functions of the C-terminal domain of topoisomerase II $\alpha$  advance mitotic chromosome assembly. *Nat Commun.* 12:2917 (2021)

### ●計画研究 7：石内 崇士●

雑誌論文（原著論文 8 件、総説 1 件）：

1. Sakamoto M, Ito A, (略) \*Ishiuchi T. Detection of newly synthesized RNA reveals transcriptional reprogramming during ZGA and a role of Obox3 in totipotency acquisition. *Cell Rep.* 43(4):114118. (2024)
2. \*Ishiuchi T, Sakamoto M. Molecular mechanisms underlying totipotency. *Life Sci Alliance.* 6(11):e202302225. (2023) (総説)
3. Sakamoto M, Abe S, Miki Y, Miyanari Y, Sasaki H, \*Ishiuchi T. Dynamic nucleosome remodeling mediated by YY1 underlies early mouse development. *Genes Dev.* 37(13-14):590-604. (2023)
4. Yano S, \*Ishiuchi T, Abe S, Namekawa S, Huang G, Ogawa Y, \*Sasaki H. Histone H3K36me2 and H3K36me3 form a chromatin platform essential for DNMT3A-dependent DNA methylation in mouse oocytes. *Nat Commun* 13, 4440 (2022).
5. ◎\*Ishiuchi T, Abe S, Inoue K, Yeung WKA, Miki Y, Ogura A (計画班), \*Sasaki H. Reprogramming of the histone H3.3 landscape in the early mouse embryo. *Nat Struct Mol Biol.* 28:38-49 (2021)
6. Abe S, Nagatomo H, \*Sasaki H, \*Ishiuchi T. A histone H3.3K36M mutation in mice causes an imbalance of histone modifications and defects in chondrocyte differentiation. *Epigenetics.* in press (2020)

### ●計画研究 8：岡江 寛明・大日向 康秀（分担）●

雑誌論文（原著論文 20 件、総説 2 件）：

1. Shimizu T, (略) Arima T, \*Okae H. CRISPR screening in human trophoblast stem cells reveals both shared and distinct aspects of human and mouse placental development. *PNAS.* 120 (51) e2311372120. (2023)
2. Kobayashi N, \*Okae H, (略) \*Arima T. The microRNA cluster C19MC confers differentiation potential into trophoblast lineages upon human pluripotent stem cells. *Nat Commun.* 13(1):3071 (2022)
3. \*Ohinata Y, Endo TA, (略) Ohara O, Koseki H. Establishment of mouse stem cells that can recapitulate the developmental potential of primitive endoderm. *Science.* 375(6580):574-578 (2022)
4. Takahashi S, \*Okae H, (略), \*Arima T. Loss of p57KIP2 expression confers resistance to contact inhibition in human androgenetic trophoblast stem cells. *PNAS.* 116:26606-26613 (2019)

### ●計画研究 9：小倉 淳郎・日野 敏昭（分担）●

雑誌論文（原著論文 51 件、総説 7 件）：

1. Matoba S, (略)Ito A, Yoshida M, \*Ogura A. Reduction of H3K9 methylation by G9a inhibitors improves the development of mouse SCNT embryos. *Stem Cell Reports.* S2213-6711(24)00109-7 (2024)

2. ◎Ogonuki N, Kyogoku H(公募班), Hino T(計画班), (略)\*Ogura A. Birth of mice from meiotically arrested spermatocytes following biparental meiosis in halved oocytes. *EMBO Rep.* 23(7):e54992. (2022)
3. Shikata D, Matoba S, Hada M, Sakashita A, Inoue K, \*Ogura A. Suppression of endogenous retroviral enhancers in mouse embryos derived from somatic cell nuclear transfer. *Front Genet* 13:1032760 (2022)
4. ◎Hada M, (略) Okao H(計画班), (略) Hiratani I, \*Ogura A. Highly rigid H3.1/H3.2-H3K9me3 domains set a barrier for cell fate reprogramming in trophoblast stem cells. *Genes Dev.* 36(1-2):84-102 (2022)
5. Loubalova Z, Fulka H, (略) \*Ogura A, \*Svoboda P. Formation of hamster's spermatogonia and fertile oocytes requires piRNAs. *Nat Cell Biol.* 23:992-1001 (2021)
6. ◎Kamimura S, (略) Miyamoto K(計画班), \*Ogura A. Improved development of mouse SCNT embryos by chlamydocin analogues, class I and IIa histone deacetylase inhibitors. *Biol Reprod.* 105:543-553 (2021)
7. \*Ogura A, Matoba S, Inoue K. Epigenetic abnormalities associated with somatic cell nuclear transfer. *Reproduction.* 162:F45-F58 (2021) (総説)
8. ◎\*Inoue K, (略) Honda A(公募班), (略) Mochida K, \*Ogura A. Loss of H3K27me3 imprinting in the Sfmt2 miRNA cluster causes enlargement of cloned mouse placentas. *Nat Commun.* 11:2150 (2020)
9. Hirose M, Honda A (公募班), (略), \*Yanagimachi R, \*Ogura A. Acrosin is essential for sperm penetration through the zona pellucida in hamsters. *PNAS.* 117:2513-2518 (2020)
10. Matoba S, (略) Nakamuta N, \*Ogura A. Paternal knockout of Slc38a4/SNAT4 causes placental hypoplasia associated with intrauterine growth restriction in mice. *PNAS.* 116:21047-21053 (2019)

一般向けアウトリーチ活動：

1. 小倉淳郎 YouTube 「0.1mm に針を刺す」 <https://www.youtube.com/watch?v=Q0ShEDRE0FE&t=4s>

### ●計画研究 10：佐々木 えりか●

雑誌論文（原著論文 30 件、総説 2 件）：

1. Development of a 3D tracking system for multiple marmosets under free-moving conditions. Yurimoto T, (略) Fujita T, Inoue T, \*Sasaki E. *Commun Biol.* 7:216 (2024)
2. Okubo T, (略) Saitou M, Sasaki E, Yamamoto T, \*Takashima Y. Hypoblast from human pluripotent stem cells regulates epiblast development. *Nature.* 626:357-366 (2023)
3. Bergmann S, (略) Reik W, Sasaki E, Behr R, \*Boroviak TE. Spatial profiling of early primate gastrulation in utero. *Nature.* 609:136-143 (2022)
4. Park JE. and \*Sasaki E. Assisted reproductive techniques and genetic manipulation in the common marmoset. *ILAR J.* in press (2021) (総説)
5. Kishimoto K, Shimada A, (略), Takashima Y, and \*Sasaki E. Establishment of novel common marmoset embryonic stem cell lines under various conditions. *Stem Cell Res.* 53:102252 (2021)

### ○公募研究：伊藤 潤哉○

雑誌論文（原著論文 5 件、総説 1 件）：

1. Kamoshita M, Fujiwara K, \*Ito J, Kashiwazaki N. Highly successful production of viable mice derived from vitrified germinal vesicle oocytes. *PLoS One.* 16:e0248050 (2021)

### ○公募研究：中馬 新一郎○

雑誌論文（原著論文 1 件、総説 0 件）：

1. ◎Chuma S, (略) Kanatsu-Shinohara M, Katanaya A, Hosokawa M, \*Shinohara T(計画班). Genomic stability of mouse spermatogonial stem cells in vitro. *Sci Rep.* 11: 24199 (2021)

### ○公募研究：中村 肇伸○（2020-2021 年度は A01）

雑誌論文（原著論文 4 件、総説 6 件）：

1. ◎Toriyama K, Au Yeung W, Inoue A(計画班), (略) Saitou M, \*Nakamura T, Nakano T, Sasaki H. DPPA3 facilitates genome-wide DNA demethylation in mouse primordial germ cells. *BMC Genomics.* 25(1):344 (2024)
2. Furuta A, \*Nakamura T. Lipid droplets are formed in 2-cell-like cells. *J Reprod Dev.* 67:79-81 (2021)

### ○公募研究：大保 和之○（2020-2021 年度は A01）

雑誌論文（原著論文 3 件、総説 1 件）：

1. ◎Kobayashi Y, Tomizawa SI, (略) Ogura A(計画班), \*Ohbo K. Tsga8 is required for spermatid morphogenesis and male fertility in mice. *Development.* 148:dev196212 (2021)
2. Takada Y, (略) \*Ohbo K, \*Koseki H. Maintenance DNA methylation in pre-meiotic germ cells regulates meiotic prophase by facilitating homologous chromosome pairing. *Development.* 148:dev194605 (2021)

## 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。

本領域は、全能性をキーワードに、様々な領域のヘテロな専門家集団からなることが最大の特長である。各班員の持つ特殊技術、情報、実験材料を通じて、きわめて活発な領域内連携が進んだ（下図）。これらの連携体制により、領域内共著論文が29報が発表された（下図の□枠；同じ枠で複数論文あり）。例を以下に示す。

- 塩見 (A01 計画) – 小倉 (A02 計画) : ノックダウン・ノックアウト実験により、ZGA における Obox4 と Dux の相補的な役割を明らかにした (*eLife* 2024)。
- 篠原 (A01 計画) – 小倉 (A02 計画) : マウスを用いて、顕微授精による子孫 F1 および F2 の表現型への影響の可能性を示した (*J Clinical Inv* 2023)。
- 小倉 (A02 計画) – 岡江 (A02 計画) : trophoblast stem cell (TS 細胞) に観察される大規模 H3K9me3 領域の役割を解明し、さらに初の TS 細胞由来のクローンマウスを作出した (*Genes Dev* 2022)。
- 小倉 (A02 計画) – 京極 (A01 公募) : 一次精母細胞を用いた顕微授精を卵子細胞質の削減で 20 倍効率化し、さらに減数分裂不全 mutant 雄マウスから産子の獲得に成功した (*EMBO Rep* 2022)。
- 井上 (A01 計画) – 小倉 (A02 計画) : H3K27me3 依存性の非典型ゲノム刷込みの破綻により生じる胎盤異常の責任遺伝子として *Sfmbt2* mRNA 群と *Slc38a4* を同定した (*Genes Dev* 2022)。
- 伊川 (A01 計画) – 島本 A01 計画 : 卵が精子核を卵核から遠ざけることで、極体として捨てられたり卵核に巻き込まれたりするリスクを減らしていることを明らかにした (*JCB* 2021)。
- 塩見 (A01 計画) – 深谷 (A01 公募) : ショウジョウバエ *Mod(mdg4)* バリエントが染色体テロメアのレトロトランスポゾン制御し、生殖能に重要であることを明らかにした (*Nucleic Acids Res* 2022)。
- 石内 (A01 計画) – 小倉 (A02 計画) : 微量クロマチン解析法を用いて、未受精卵および受精直後の卵子におけるゲノムワイドに均等なヒストン H3.3 分布を明らかにした (*Nat Struct Mol Biol* 2020)。
- 小倉 (A02 計画) – 本多 (A01 公募) : 長年の謎であったクローン胎盤の巨大化が、刷込み型 miRNA クラスターの刷込み消去による過剰発現であることを明らかにした (*Nat Commun* 2020)。

		A01													A02															
		計画					公募								計画				公募											
		伊川 (藤原)	宮本 (島本)	青木	塩見	井上 (山口)	大杉	深谷	栗原	依馬	黒木	橋本	原	原田 大川	高岡	中馬	関	京極	立花	本多	新富	石内	岡江 (大日向)	小倉 (日野)	佐々木	中村	大保			
A01	計画	伊川	技情材	技材		情			情材	技情材		情	技情			技情材				情		技材		技情材	技情材	技材	技情材			
		宮本	技情材			情			技情													技材		情	技情材					
		青木	技材				情材																情		情		材			
		塩見		情					技情														材		技情材					
		井上	情		情材	技材		技情材			材	技情材				技情			技情材	技情			技情材	材	技情材		技情		情	
	公募	大杉					技情材															技情材	技情材							
		深谷				技情																							情	
		栗原	情材	技情																										
		依馬	技情材																										技情	
		黒木					技情材						情						技情材	技材						技情材				
		橋本	情										情	技情材						技情	技材									
		原	技情										技情材																	
		原田					技情																							
		高岡						技情							技情材									技情材						
		中馬	技情材																											
		関		技情材																										技情
A02	計画	京極																										技情材		
		立花																												
		本多	情			情		技情材			技情														技情材	技情				
	公募	新富						技情材																					情	
		石内	技材		情	材	技情材								技情材										材	技情材				
		岡江			情		材															技情材		材	技情材	技情材	技情材	技情材	技情材	技材
		小倉	技情材	技情材	情	技情材	技情材		情			技情材							技情材	技情	情	技情材	技情材	技情材	技情材	技情材	技情材	技情材	技材	
佐々木	技情材																										技情材			

( ) 内氏名は分担者

技 技術提供：シーケンス解析、核移植クローン、顕微授精、核置換、ライブイメージング、細胞内物理解析など特殊な技術の提供  
 情 情報提供：独自の未発表データや実験のノウハウの提供  
 材 材料提供：ゲノム編集動物、オリジナル抗体、幹細胞樹立、カエル卵抽出用試料などの提供

□ 共同論文発表あり

(公募研究は共同研究の実績を元に掲載)

## 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。

### 研究費の使用状況

研究費は領域研究の遂行のために適切に使用された。各項目の使用状況は以下の通りである。

**物品費：**計画研究班において初年度は、比較的高額な設備備品費として、試料保存用のディープフリーザーや液体窒素タンク、胚操作用マニピュレーター、共焦点レーザー顕微鏡のグレードアップやその付属品、オールインワン顕微鏡、次世代シーケンサーデータ解析用のハイスペック PC など、本領域の研究遂行に必須な機器に用いられた。消耗品は、通常の試薬・抗体・プラスチック製品に加えて、シーケンス用の試薬など解析用試薬に多くの班で比較的多く予算が用いられている。また、中間報告以降は、いずれの班員も抱えていたディープフリーザーや PCR 機などで老朽化機器の更新にも対応することができ、貴重な試料の損失などを免れることができた。マウスなど実験動物は、飼育スペースの制限によって自家繁殖は難しいため、多くの班員は、ブリーダーからの購入に予算を充てた。しかし、サル類については、その価格の極端な急騰により、カニクイザルを用いる依馬らは本研究費予算では賄うことができなかった。

**総括班経費：**初年度に大型液晶プロジェクターを購入し、その後の公開シンポジウムおよび共催研究会などで利用した。レンタル費用の削減ができたのみならず、大型プロジェクターによって広い会場でも十分な明るさと解像度が得られ、発表と討議を支えることができた。

**旅費：**当初、各班で年間数十万～百万円の支出が見込まれていたが、コロナウイルス感染により国内外の出張が大きく減少し、特に令和2年度は、各班で実支出が0円～数万円程度であった。しかし、4年目の令和4年以降は、順調に出張旅費も支出された。

**総括班経費：**公開シンポジウムの招待講演者（国内および海外）の旅費に充当された。

**人件費・謝金：**計画・公募班において、研究員・ポスドク14名、事務・研究補佐員40名、学生RA10名（5年間延べ人数）が雇用されている。

**総括班経費：**事務局の事務補佐員に人件費の支払いを行った。また、公開シンポジウム・オンラインセミナー、若手勉強会の招待講演者への謝金にも用いられた。

**その他：**いずれの研究班においても、論文掲載費の高騰により多くの予算が使われた。これは、インパクトジャーナルの多くが掲載費を高額に改訂しているため、やむを得ないと考えている。次世代シーケンサーデータ解析を行う班では、シーケンスの外注費にも多額の予算が充てられ、有効に予算が利用された。

**総括班経費：**シンポジウムや若手勉強会の会場費、共催シンポジウム・学会・研究会（分子生物学会、生化学会、繁殖生物学会、生殖研究会など）の11件の共催費に充てた（各5-20万円）。

### 研究費の効果的使用の工夫

班員間の情報交換により研究費の節約や効率的な使用も行った。例えば、各種試薬や市販抗体、シーケンス外注先、解析ソフトウェアなどについては常に情報交換を行い、本領域全体で予算使用と研究の効率化に努めた。

**総括班経費：**総括班における研究支援活動の一環として、領域開始時より伊川による遺伝子操作動物作製、小倉による核移植クローンや顕微授精、石内の次世代シーケンサーデータ解析などへの費用負担を行った。例えば遺伝子操作動物作製は外注も可能であるが、領域内への作成サービスであれば、1系統あたり数十万円の節約になる。さらに、後半は、需要が高まった日野（小倉班）のマウス染色体ペインティング（chromosomal FISH）による染色体同定や異常解析、および篠原（伊川班）、岡江、大日向（岡江班）の幹細胞樹立にも総括班の研究支援を広げた。これらの技術支援の多くは、費用の削減だけでなく、共同研究論文の成果につながった。例えば、小倉の顕微授精技術は、篠原および大保の計9報の共同論文発表につながった。

総括班は、国際交流活動支援も行っているが、当初、世界的なコロナウイルス感染の影響により海外現地での学会開催や研究者の直接的交流の機会は激減していたが、令和4年以降は、若手研究者の海外学会への出席なども援助をすることができた。

なお、総括班費の大きな支出として、令和3年度に予定されていた国際公開シンポジウムの開催費用がある。いったん日程（2022年2月16-18日）と会場（九州大学）は決定していたが、特別推進研究「多階層オミックスによる卵子の発生能制御分子ネットワークの解明（佐々木裕之 研究代表）および新学術領域研究「配偶子インテグリティの構築（林克彦 領域代表）」との三者合同国際シンポジウムとするために、令和4年度11月23-25日に日程変更を行った。この3者の合同開催としたことにより、予算、運営、招待演者の人数、スポンサーの数（13社）などが大幅に改善され、最終的に The International Symposium “Totipotency and Germ Cell Development” として参加人数405名（うち現地参加177名）、海外招待演者15名（現地参加9名、オンライン6名）という大成功を収めることができた（図13）。

(<https://totipotency.biken.osaka-u.ac.jp/news/activities/20221201>)。

**The International Symposium  
“Totipotency and Germ Cell Development”**

**Date** November 23-25, 2022

**Venue** Centennial Hall Kyushu University  
School of Medicine, Fukuoka, Japan

**Speakers**

<b>Azim Surani</b> University of Cambridge		<b>Martin Matzuk</b> Baylor College of Medicine	
-----------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

<b>Ramiro Alberio</b> Fugaku Aoki Elvan Böke Shaorong Gao Katsuhiko Hayashi Lin He Masahito Ikawa Azusa Inoue Takashi Ishiuchi	<b>Gavin Kelsey</b> Tomoya Kitajima Satoru Kobayashi Toshihiro Kobayashi Kazuki Kurimoto Matthew Lorincz Osamu Maruyama Yasuhiro Matsui Kei Miyamoto	<b>Phil Newmark</b> Yayoi Obata Donal O'Carroll Takehiko Ogawa Atsuo Ogura Hiroaki Okae Mitinori Saitou Erika Sasaki Hiroyuki Sasaki	<b>Takashi Shinohara</b> Keishi Shintomi Haruhiko Siomi Kikue Tachibana Maria-Elena Torres-Padilla Wei Xie Yukiko Yamashita Yutaka Yawata Shosei Yoshida Goro Yoshizaki
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Selected Young Investigators:**  
Helena Fulka Yuki Noguchi Aya Uchida Ayaka Yanagida

Admission Free (Pre-registration required)  
Call for poster presentation (Registration deadline, Sep 30, 2022)  
See website for participation

HP URL: <http://conks.jp/joint2022/>  
Contact: [int\\_symposium@ml.riken.jp](mailto:int_symposium@ml.riken.jp)

合同シンポジウム  
特別推進研究「多階層オミックスによる卵子の発生能制御分子ネットワークの解明」  
新学術領域研究「配偶子インテグリティの構築」  
新学術領域研究「配偶子インテグリティの構築」 合同シンポジウム

図13. 2022年の三者合同開催による国際公開シンポジウムのポスター。

## 設備等の活用状況

それぞれの研究班において、既存および新規購入の設備は有効活用されている。また、可能な限り、高価な機器を共通で融通し合っている。例えば、宮本班内の宮本-島本の間、そして小倉班-佐々木班の間で、マイクロマンピュレータ付き倒立顕微鏡を一部共通で用いている。

なお、領域設定期間最終年度の繰越しは申請していない。



## 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。

分化した生殖細胞＝配偶子の最終的なゴールは、受精により全能性を獲得することにある。本領域では、そのゴールである「全能性獲得」を逆にスタート地点とし、全能性の概念を軸とした発生プログラムの理解とその制御・構築を行なう「全能性のプログラム」を理解し、その人為的制御を可能にすることで、基礎生物学の新たなパラダイムから産業・医学領域応用まで多岐に渡る波及効果をもたらすことが期待される。その例を以下にあげる。

1. 種間を超えた全能性の普遍的原理の解明: 本領域の多くの研究はマウスを用いて行われたが、我々は全能性獲得のメカニズムにおける種間差は少ないと予想していた。実際に新富らが用いたカエル卵子の抽出液は多様な動物の精子や体細胞を再プログラム化し、染色体を再構築した。また、本領域の多くの班員の成果により明らかになった事実、すなわち、**真の全能性状態は、前核期核に見られるエピゲノムのナイーブ状態とそれを支える核内構造および因子間相互作用による細胞学的均衡の上に成立しており、2細胞期は定義上の全能性を有するもの（割球1個が完全に発生する）、すでにナイーブ状態は脱している（図10）。**これは、哺乳類に共通した概念として成立する可能性がある。言い換えれば、**いわゆる全能性核の人為的確立は、多くの研究者が目指している2細胞期様核ではなく、前核期核を目指す必要がある**ことを示唆している。この概念は、将来、全能性核の樹立および種間を超えた全能性の普遍的原理の解明につながると期待される。
2. 安全な生殖医療の実現: 本領域では、エピゲノムや表現型解析のために、多様な受精卵・胚の体外操作を実施した。現在日本では、11人に1人が生殖補助技術（体外受精や顕微授精）により生まれると言われている。本領域は、マウスおよび小型霊長類マーモセットの胚および出生後産子の解析を行ってきた。例えば、本領域で明らかにされた顕微授精由来マウス子孫の異常表現型はその一例である（**篠原ら+小倉 *J Clinical Invest* 2023**）。今後は、最新のライブイメージングと深層学習を採り入れた、より安全な生殖補助医療のための知的基盤の構築、すなわち着床前診断やゲノム編集技術など新規技術における倫理性・安全性保証に関する基本情報の確立に発展すると期待される。
3. 核移植クローンおよび関連発生工学技術の産業・医療への利用: 本領域の成果として、マウスおよびマーモセット核移植クローン技術の格段の進歩があった。これらの成果は、畜産・創薬などの産業応用（生物工場）、霊長類のヒト疾患モデルの開発、移植用臓器の作出、絶滅危惧種の保全など非常に多くの応用へ展開されることが期待される。特に近年は、ブタを用いた異種移植用臓器の臨床利用が始まっており、その遺伝子改変ブタドナーの作成に必須となる核移植クローン技術の効率化に本領域の成果（新規ヒストンメチル化酵素阻害剤; **小倉 *Stem Cell Rep* 2024**）も貢献すると期待される。
4. 着床メカニズムの解明と胎盤幹細胞治療: 不妊や流産の原因として、着床障害や胎盤組織の形成不全がある。本領域において、マウスTS細胞が不均質な細胞集団であることを明らかにしており、その解析をもとに、**小倉**は高品質TS細胞の樹立を目指している。また、**岡江**の成果はヒト人工TS（栄養膜幹）細胞につながる可能性がある。また、**大日向**が達成した人工胚盤胞（*Science* 2023）は、個体発生における胎児と胎盤の相互作用を理解する究極的な実験モデルになると期待される。これらの成果が達成されれば、胎盤機能不全の幹細胞補完治療の開発につながると期待される。さらに将来的には、組織エンジニアリングを取り入れることで、医学・畜産学分野で切望される人工胎盤や人工子宮を作製するための技術・知識基盤を築くことができる。

なお、本領域は、成功を収めてきた過去の特定領域・新学術領域の研究推進戦略のノウハウを取り入れて「全能性」に集中したものであり、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」を選択した。本領域の終了までに、「生殖サイクル」過去4件の特定領域・新学術領域における最大のギャップであった全能性獲得から着床期までの分子基盤を埋める役割を十分に果たし、今後の我が国の生殖サイクル研究がさらに発展する基盤を形作ったと考えている。

## 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6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。

### 若手研究集会の開催

- **若手勉強会**：本研究領域では、毎年夏に若手研究者が企画・主催する泊まり込みの若手勉強会を計画した。慣例として前年度の若手優秀発表者が主催者となり、総括班が後方支援を行うことで、若手の自主性を尊重した交流を活性化している。2019年度（初年度）は公開シンポジウムと合わせて実施した。続く2020、2021、2022年度はコロナ禍により幾度となく延期・開催を繰り返し試みたが、残念ながら現地開催を実現できなかった。代わりにオンライン開催を実施し、2021年4月に非ゲノム情報複製機構領域（中西 真代表）とのオンライン開催、2022年7月に単独オンライン開催を実施し、いずれも100名を超える参加者を得て、盛況裏に終了した。最終2023年度には、ついに念願の現地開催を湯河原にて研修施設貸し切りで盛大に実施し、2泊3日の熱い若手の交流が実現できた。
- **自己紹介 webinar**：2020年中止となった若手勉強会の代替策として若手の井上らが企画した。公募班員を含む全班員が発表と意見交換を行う Webinar シリーズ（計8回）として開催した。
- **論文徹底解説シリーズ**：HPに掲載された顕著な業績論文の第一著者（若手）が論文を丁寧に解説し、参加者が納得できるまで質疑応答を行うことにより、その背景から意義、さらには editor とのやりとりまで貴重な情報交換を行った。毎回30-50人の参加により、領域終了時に30回を数えた。
- **若手交流 webinar**：発表も参加も学生および若手研究者（博士取得後3年程度）だけに限定した webinar であり、真に若手だけの自由な討論と交流により、研究の楽しさや難しさを分かち合った。

### 若手研究者の支援と昇進・受賞

本領域では、発足時に5人の35～41才の研究者を計画班代表に選んだことが示すように、若手研究者の研究および独立に向けた支援に注力してきた。その結果、若手の計画班代表の全員、すなわち石内、井上、岡江、宮本、新富および公募班の栗原、深谷、久保ら多くが責任著者として論文を発表し、領域HPで顕著な業績として紹介されるなど、目に見えて成果が表れた。そして、これら業績をもとに、石内（山梨大准教授）、井上（理研チームリーダー）、岡江（熊本大教授）、宮本（九大教授）が領域期間中に昇進を遂げ、独立した。また、公募班の5人も教授あるいは准教授に昇進した。宮本は日本学術振興会賞と日本学士院学術奨励賞、伊川、大川、大日向は文部科学大臣表彰 科学技術賞、井上は文部科学大臣表彰 若手科学者賞、石内はエピジェネティクス研究会奨励賞を受賞した。その他にも、各班において若手研究者の育成に努め、13名の助教相当ポストへの就任、日本学術振興会 PD11名、DC15名の採択など、顕著な成果が現れた。

### 若手研究者の海外派遣・交流支援

若手の優秀論文には、投稿料支援と紹介記事のHP掲載を行った。上記の若手勉強会の際に、優秀論文発表者を投票により選出し、海外派遣支援を計画した。しかし、新型コロナ蔓延に伴い、初年度の受賞者は海外派遣できなかったため、本人の希望により、異分野研究推進のためのバイオインフォマティクス講習会への参加を補助した。2020年度以降は、海外派遣が難しい状況が続いたこともあり、新しい国際交流の形として、海外学会オンライン発表の支援を実施した（若手14人が国際会議オンライン発表）。

### 若手研究者の共催シンポジウム講演

関連学会での若手発表主体の共催シンポジウム等を企画し、日本生化学会、日本繁殖生物学会、日本分子生物学会、日本細胞生物学会、精子研究会、有性生殖研究会において若手班員が講演した。

### 人的流動性の促進

若手研究者の育成には、ポスト確保と人的流動による研究交流が不可欠である。本領域では、研究経費で研究員・ポスドク14名、事務・研究補佐員40名、学生RA10名（5年間延べ人数）などのポストを確保し、若手が研究に専念できる環境整備に努めている。また、若手のアカデミックポスト獲得を積極的に支援・斡旋しており、これまでに27名が外部ポスト（東京大学、京都大学、神戸大学、広島大学、千葉大学、米国の大学（7名）、米国NIHなど）を得て異動するなど、人的流動性が活性化されている。

◎ 以上の通り、本領域では若手研究者の育成において、総じて大きな成功を納めたと考えている。

## 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。

本研究領域では、国内外8人の総括班評価者（外部アドバイザー）が総括班の研究協力者として、総括班会議やシンポジウム等の機会において本領域の運営について科学的な視点からアドバイスを頂いた。それをもとに総括班は本研究領域の研究の進め方や支援体制を策定し、領域活動を推進している。本中間評価報告書には以下の国内の5人の評価者からコメントを頂いた。海外評価者のお一人、ハワイ大学の柳町隆造博士は、2023年9月に亡くなったため、本領域の最後まで見届けていただくことは適わなかったが、ご生前に特に受精における未知の課題について数々の貴重なコメントを頂いた。もう一人の海外評価者のMartin M. Matzuk博士には、2022年11月に開催された国際シンポジウムにご参加頂いて進捗状況をご覧頂き、順調に高いレベルの研究が進んでいることをご確認頂いた。

### 須田年生・熊本大学 国際先端医学研究機構・卓越教授

本新学術領域研究「全能性プログラム」は、小倉淳郎領域代表者のリーダーシップのもと、きわめて順調に進行し、数多くの成果をあげると同時に、次世代を背負う若手研究者を育成しえたと高く評価する。

ことに、あらゆる細胞に分化する能力である「全能性(totipotency)」の獲得、維持機構の理解に関しては、発生工学的なアプローチも駆使して、優れた業績を挙げた（報告書P11）。

他方、「デザイン」と称する全能性の制御・構築に関する基礎的研究は進んだものの、応用に関しては、その目的別に、人文系をも含めた議論が必要な時期に来ていると思われる。

全体班会議などで発表を聞く限り、領域内の有機的な連携は十分に行われている。むしろ、互いに切磋琢磨しながら、「個別研究」を進展させるのは、研究の在り方として健全であると考え（共著数は参考程度にすべき）。

本研究班では、若手研究者の育成に真剣に取り組み、その成果は「11 若手研究者の育成に関する取組実績」にみる如くである。ここでの経験が、国際協力プログラム「AMED: Aspire」に採択され、展開されるのは期待できる。

### 仲野 徹・大阪大学・名誉教授

細胞分化における全能性プログラムという生命現象における大きなテーマに挑んだ本新学術領域研究は、「全能性プログラムの解読」および「全能性の制御と構築」といういずれの研究テーマにおいても十分な成果をおさめたものと評価できる。特に、「全能性プログラムの解読」では、精子の発生と受精の分子機構やハムスター卵子におけるPIWI関連因子の関与、また「全能性プログラムの制御と構築」では母方ゲノム刷り込みにおけるヒストンの機能解析などは、当該分野において大きなインパクトを与える業績である。

班員相互間の共同研究も十分になされており、COVID-19という困難な状況下であったが、若手研究者の育成やシンポジウムの開催などに最大限の努力が払われた。中間評価における指摘事項であった公募班員の業績がやや見劣りする点が気になるが、一方で若手の計画班代表者が十分な業績をあげたことは特筆に値する。

### 斎藤通紀・京都大学 医学研究科 生体構造医学講座 機能微細形態学分野・教授

本新学術領域研究は、「生殖サイクル」に関する特定領域研究・新学術領域研究においてこれまでカバーされることの少なかった、精子と卵子の融合により形成される受精卵における「全能性」獲得から着床期までに起こる現象の分子機構を集中的に解明し、その知見を生殖医学や畜産学に応用する基盤を形成することを目的とした。十分な実績を有するベテラン研究者が安定して多数の成果を輩出し、若手研究者が顕著かつユニークな業績をあげ、領域内連携も盛んで、それぞれの研究も継続的に発展しつつあり、また、世界的に見てもインパクトのあるcritical massを形成し、領域発足当初の目標は達成されたと評価出来る。霊長類モデルとしてカニクイザルを用いる研究がその値段の高騰により極めて困難となっている現状において、マーモセットを用いる研究のさらなる推進を期待したい。本領域で得られた成果・蓄積された業績が、発生の一時期に見られる特殊な現象を記述した各論に終わらず、生命科学研

究を俯瞰した際に普遍的なインパクトを持つ学術基盤として新しい潮流の礎となるよう、特に若手研究者の今後の分野をリードする活躍に期待したい。

### **相賀裕美子・国立遺伝学研究所・名誉教授**

全能性の理解と制御は、発生生物学のみならずすべての生命科学に共通な最大の課題と認識できる。精子と卵子は形態的にも、遺伝子発現も全く異なった細胞である。それが受精して受精卵になると全能性を獲得する。このイベントはクローン技術で証明されているように、卵子に備わった母性因子に起因する。この課題を通じてこの因子は発見できたのか？と端的に問うと、その答はノーだろう。しかし、正面突破が困難な課題であることは明白であり、そのための外堀を埋める丹念な努力が花開く状況に直面しているといえる。全能性の理解という部分は、この班のもっとも強力な技術革新の成果により、大きく前進した。特に評価したいのは、全能性獲得に伴う受精後前核を標的とした独自性の高い解析である。この時期に特異的なヒストンが配置されゲノムの再プログラム化が非常に短期間に実現する。その全体像はまだ見えたとは言えないが、多くのアクセス可能、すなわち操作可能な技術基盤が確立できたと高く評価できる。

### **石野史敏・東京医科歯科大学・名誉教授**

本領域の結論として、「全能性の本質として、一つの因子のみで規定されるものではなく、エピゲノムのナীব状態とそれを支える核内構造および因子間相互作用による総合的な細胞学的均衡の上に成り立っていること」、「前核期核には、ゲノム構造およびエピゲノム状態によりナীবな真の全能性状態を獲得していること、そして 2 細胞期核は定義上の全能性を有するが、すでにナীব状態は脱していること」などが得られたことは、大きな成果であり、妥当なものであると考えている。中でも、初期発生期のレトロトランスポゾン発現の重要性の実証、前核移植技術の安全性に対する研究、原始内胚葉幹細胞の樹立、体細胞クローンのゲノムインプリンティング記憶のうちヒストン修飾記憶消去の阻害が体細胞クローンの胎盤異常を防ぐために有効であることの実証などが、個人的には特に印象に残った。

体細胞クローンのゲノムインプリンティング記憶のうち体細胞の持つ DNA メチル化記憶は、これが消去されないこと（実際は再生する能力を持つ）が個体発生の成功の鍵であることは、すでに領域代表が明らかにしていたところである。今回のヒストン修飾記憶のことを合わせて考えると、全能性の正体を探る鍵となるのは、ゲノムインプリンティング記憶の維持ではないだろうか？精子と卵子の受精による正常個体発生と体細胞クローン技術による発生の違いをゲノムインプリンティング記憶の面から、より詰めていくことで、全能性のより簡潔な記載が可能ではないかという印象を受けた。すなわち、すべてのエピジェネティック記憶を完全消去し、精子、卵子型のエピジェネティック記憶を再構成した後に、それらを合わせ、雌雄由来のゲノム間で最終的な調整を行うというようなストーリーの中で、それぞれ重要な役割を果たす因子を決定することが、次の世代の有効な戦略になるのではないかと思っている。