

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05544

研究課題名（和文）配偶子インテグリティの構築

研究課題名（英文）Ensuring integrity of gametogenesis

研究代表者

林 克彦（HAYASHI, Katsuhiko）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：20287486

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 70,600,000円

研究成果の概要（和文）：総括班活動において、おもに以下の研究成果を挙げた。(1)年に2回の領域会議を開催して、最新の情報交換を促した。このうち1回を若手自身が企画・進行を行う若手研究集会として若手研究者のネットワーキングの形成を促した。(2)大規模解析の実施、データサーバの共有、培養用マイクロデバイスの供給を研究支援として行なった。(3)若手研究者を海外研究集会へ積極的に派遣した。新型コロナウイルス感染拡大の影響により約3年間はこの活動に支障を生じたが、その間もオンラインの海外研究集会への参加を支援した。(4)国際シンポジウムを開催し国内外対面参加187名（6カ国）、オンライン参加239名（22カ国）の参加があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

総括班の活動により、領域研究の成果を最大限に引き出すことができた。領域研究の研究成果は国内外に発信されて、日本の生殖細胞研究のプレゼンスの向上に貢献した。これと同時に若手研究者が育成され、次世代の当該学術領域の継続的な発展が見込まれた。また領域の研究成果をメディアや市民講座などを通して、わかりやすく国民に説明することにより、当該研究分野が広く認知されている。特に不妊治療等に関する社会的な注目度は高く、本研究領域が発信した研究成果は、不妊治療に関する技術的または倫理的課題に問題を提起する機会が多かった。

研究成果の概要（英文）：The following achievements were mainly made in the activities of this research group. (1) Two research meetings were held annually to promote the exchange of the latest information among all research groups. One of these meetings was held as a meeting for young researchers, which was organized by young researchers. (2) Continuous supports were made for conducting omics analyses, sharing data servers with all research groups, and supplying microdevices for culture systems developed by research groups. (3) Continuous supports were made for dispatching young researchers to overseas research meetings. Although the pandemic situation of the new coronavirus interfered with this activity, we continued to support online participation in overseas research meetings. (4) International symposiums were held and 187 people (from 6 countries) participated in person, and 239 people (from 22 countries) participated online.

研究分野：生殖生物学

キーワード：配偶子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生殖細胞は次世代の個体を作るという極めて特殊な性質をもつことから、生物学の中心的な研究対象である。体外培養系で配偶子の産生過程を再現する「in vitro gametogenesis」は、配偶子の分化過程の解明や最終産物である機能的な配偶子の利用など、生物学のみならず医学・畜産学・水産学など多くの分野に波及効果が期待される。本研究領域の研究代表者らは世界にさきがけてマウスの in vitro gametogenesis を報告した。しかし、産生される配偶子の受精能や発生能を保証する機能的な完成度「配偶子インテグリティ」は、生体内の配偶子に比べて極めて低いことは明らかであった。これらのことから、生体内では配偶子のインテグリティを構築する未知のシステムが存在するという着想に至った。本研究領域ではその着想をもとに、世界的に配偶子研究を牽引している研究者を集結させ、最新の技術を用いて配偶子インテグリティの実体を解明し、それを再構築することを目指した。

### 2. 研究の目的

総括班の目的は、計画研究班と公募研究班で組織される研究班間の効果的な連携を促し、領域研究の目的に合致した最大限の研究成果を引き出すことである。また研究活動を通して若手人材を育成し、当該学術分野の持続的な発展を実現する。これとともに国際交流を推進して、領域研究の国際的なプレゼンスを向上させる。これを実現するために、以下の4点を具体的な目的とした。(1)研究会議の開催を通じて、研究の進捗状況の共有と連携を促す。(2)大規模解析の実施やデータの共有に関して、企画・調整を行い、研究の効率化を図る。(3)若手・女性研究者の学会参加や国際交流の支援を行い、次世代の研究者の育成を促す。(4)国際シンポジウムの開催、海外講演者によるセミナーの開催のほか、国際会議での発表やホームページから情報発信を積極的に行い、領域研究の推進と認知度を向上させる。

### 3. 研究の方法

総括班では、領域代表の統括のもと、各担当(事務、公募支援、広報啓発、研究支援、若手支援、集会、国際、女性支援)がそれぞれの役割を担う。具体的には以下のように実行する。

研究会議等の開催：領域会議、総括班会議を開催して、各研究班の研究の進捗状況や成果を把握し、各研究班間の連携の強化と領域研究の方針策定を行う。若手研究集会およびそれに付随した女性研究集会を開催して若手・女性研究者の育成およびネットワークの形成を促進する。

研究および連携の支援：トランスクリプトームやプロテオーム解析の実施を企画・調整する。得られる解析データを管理するサーバを設置し、一定の条件のもと情報を共有する。

若手・女性研究者の支援：若手・女性研究者の国内・国際学会や海外の研究機関が企画するコースへの参加を積極的に支援する。就学前の子を同伴して領域会議や学会に参加する場合のベビーシッター等にかかる費用を支援する。

広報啓蒙活動：領域研究における研究の成果を、学術分野のみならず、国民や社会に向けてプレスリリースなどを通じて発信する。本領域研究のホームページを開設し、活動状況を研究者以外に紹介する。市民講座、高等学校等への授業や講演を積極的に行う。

国際化の推進：国際活動支援を置き、世界トップレベルまたは独創的な共同研究を推進する。若手研究者の国際共同研究への参加や外国人研究者の招聘を積極的に行い、人的ネットワークを形成するとともに、国際的に活躍する人材を育成する。最終年度には、当該分野をリードする世界の研究者を招聘して国際シンポジウムを開催する。

### 4. 研究成果

研究会議等の開催：年に2回の領域会議を開催して、最新の研究成果の発表などの情報交換を行った。このうち1回を若手自身が企画・進行を行う若手研究集会とした。この若手研究集会では、計画研究班と公募研究班に属する若手研究者(大学院生、ポスドク、若手スタッフ等)が自身の研究を発表した。若手研究集会を通して、様々な情報交換が喚起されて、若手研究者のネットワーキングが涵養された。これらの領域会議と同時に総括班会議を開催して、各研究班の研究の進捗状況や成果を把握し、各研究班間の連携の強化と領域研究の方針策定を行った。本研究領域の活動開始2年目から新型コロナウイルスが感染拡大して行動制限が課せられたが、会議をオンライン化して、毎年の研究集会の開催を確保した。

研究および連携の支援：本研究領域では総括班内に研究支援班を設置して、データサーバの共有

と培養用マイクロデバイスの供給を行った。データサーバは奈良県立医科大学内に設置され、すべての研究班の研究代表者にライセンスを配布した。研究者は一定の条件下でデータの閲覧が可能であり、新規性の高いデータを得ることができた。領域設定期間中のサーバーのハードディスク（60TB）の使用状況の推移は2019年度29% 2020年度51% 2021年度92% 2022年度62%となり、継続的に高い使用率となった。共用のサーバーを置いて領域内での実験の重複を防ぐことにより、研究費の効果的な使用に貢献した。

培養用マイクロデバイスの開発は、各研究班の発案に応じて研究支援班が打ち合わせを行い、各研究に適したデザインのマイクロデバイスを供給した。研究支援班は各研究班と継続的かつ双方向的な情報交換を重ねてマイクロデバイスの最適化を行った。領域機器や消耗品の購入を一元的に行うことにより安定かつ効率的な実験の遂行に貢献した。領域設定期間中において研究支援班は計画班および公募班と述べ18件の共同研究を展開した。

若手・女性研究者の支援：年に1回の若手研究集会の開催によるネットワーキングのほか、若手研究者を海外研究機関や海外研究集会へ積極的に派遣した。新型コロナウイルス感染拡大の影響により約3年間はこの活動に支障を生じたが、その間もオンラインの海外研究集会への参加を支援した。領域設定期間内中に17件18名の派遣を行った。また国内学会への参加も奨励し、領域設定期間内に25名の若手研究者が優秀発表賞（日本分子生物学会、繁殖生物学会、畜産学会、日本家禽学会、細胞分裂研究会等）を受賞した。このほか、若手研究者が学術振興会特別研究員制度（DC、PD、RPD、海外特別研究員）や研究助成制度に申請する際の支援を積極的に行った。領域設定期間内中に学術振興会DC14件、PD5件、RPD2件、海外特別研究員2件、若手研究者が代表となった研究助成18件（JST さきがけ、創発研究、次世代研究者挑戦的研究プログラムを含む）が採択された。また領域が企画した国際シンポジウムでは託児システムを構築して、未就学児を持つ親の参加を促した。

広報啓蒙活動：領域研究のホームページを開設した。それを介して、研究領域の紹介、最新の研究成果、セミナー等の情報を発信した。各班の研究成果の発表においては、論文発表に留まらず、新聞（72件）やテレビ（13件）などのメディアを国民に向けてプレスリリースを行なった。このほか市民講座、高等学校等への授業や講演を行なった。

国際化の推進：国際支援班では4つの研究班がそれぞれ海外の共同研究者と共同研究を行なった。このほか研究班の海外研究機関との共同研究に関する旅費や物品輸送費などを支援した。その結果、5年間でのべ109件の共同研究が成立した。また最終年（令和4年度）に国際シンポジウムを行った。このシンポジウムは類似の研究領域である佐々木裕之（九州大学）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」および小倉淳郎（理化学研究所）新学術領域「全能性プログラム：デコーディングからデザインへ」との共催とした。新型コロナウイルス感染対策として（特に中国は当初厳しい行動規制を行っていた）シンポジウムはハイブリッド開催とした。共催としたことにより、各研究班の負担を軽減しながらも多くの招待講演者と聴衆（対面参加：国外12名〔6カ国〕、国内165名、オンライン参加：国外106名〔22カ国〕、国内131名）に参加頂いた。シンポジウムではポスターセッションを設けて、海外の招待講演者と領域内の若手研究者が活発な議論を行った。シンポジウムは海外の招待講演者や参加者からも好評であり、情報および人的ネットワークの形成に貢献した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Hamazaki Nobuhiko, Kyogoku Hirohisa, Araki Hiromitsu, Miura Fumihito, Horikawa Chisako, Hamada Norio, Shimamoto So, Hikabe Oriie, Nakashima Kinichi, Kitajima Tomoya S., Ito Takashi, Leitch Harry G., Hayashi Katsuhiko	4. 巻 589
2. 論文標題 Reconstitution of the oocyte transcriptional network with transcription factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 264 ~ 269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-020-3027-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Matsumura Takafumi, Sato Takuya, Abe Takeru, Sanjo Hiroyuki, Katagiri Kumiko, Kimura Hiroshi, Fujii Teruo, Tanaka Hiromitsu, Hirabayashi Masumi, Ogawa Takehiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Rat in vitro spermatogenesis promoted by chemical supplementations and oxygen-tension control	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-82792-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tanimoto Ren, Sekii Kiyono, Morohaku Kanako, Li Jianzhen, Pepin David, Obata Yayoi	4. 巻 148
2. 論文標題 Blocking estrogen-induced AMH expression is crucial for normal follicle formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev197459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.197459	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Kobayashi Toshihiro, Goto Teppei, Oikawa Mami, Sanbo Makoto, Yoshida Fumika, Terada Reiko, Niizeki Naoko, Kajitani Naoyo, Kazuki Kanako, Kazuki Yasuhiro, Hochi Shinichi, Nakauchi Hiromitsu, Surani M. Azim, Hirabayashi Masumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Blastocyst complementation using Prdm14-deficient rats enables efficient germline transmission and generation of functional mouse spermatids in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21557-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Courtois Aurelien, Yoshida Shuhei, Takenouchi Osamu, Asai Kohei, Kitajima Tomoya S	4. 巻 22
2. 論文標題 Stable kinetochore-microtubule attachments restrict MTOC position and spindle elongation in oocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e51400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.202051400	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ota Ryoma, Hayashi Makoto, Morita Shumpei, Miura Hiroki, Kobayashi Satoru	4. 巻 11
2. 論文標題 Absence of X-chromosome dosage compensation in the primordial germ cells of Drosophila embryos	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84402-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Katsuhiko, Shimamoto So, Nagamatsu Go	4. 巻 62
2. 論文標題 Environmental factors for establishment of the dormant state in oocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 150 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12653	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Katsuhiko	4. 巻 101
2. 論文標題 In vitro reconstitution of germ cell development †	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 567 ~ 578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/ioz111	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Toshihiro, Kobayashi Hisato, Goto Teppei, Takashima Tomoya, Oikawa Mami, Ikeda Hiroki, Terada Reiko, Yoshida Fumika, Sanbo Makoto, Nakauchi Hiromitsu, Kurimoto Kazuki, Hirabayashi Masumi	4. 巻 147
2. 論文標題 Germline development in rat revealed by visualization and deletion of Prdm14	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev183798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.183798	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hildebrandt Thomas B., Hermes Robert, Colleoni Silvia, Diecke Sebastian, Holtze Susanne, Renfree Marilyn B., Stejskal Jan, Hayashi Katsuhiko, Drukker Micha, Loi Pasqualino, Goritz Frank, Lazzari Giovanna, Galli Cesare	4. 巻 9
2. 論文標題 Embryos and embryonic stem cells from the white rhinoceros	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-04959-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 KOBAYASHI, Toshihiro
2. 発表標題 Conservation and diversity of germline development in mammals
3. 学会等名 1st CU- KU Symposium and 4th CU-NIPS Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林克彦
2. 発表標題 生殖細胞形成ネットワークの構築
3. 学会等名 日本エビジェネティクス研究会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 HAYASHI, Katsuhiko
2. 発表標題 Artificially produced gametes in mice, humans and other species
3. 学会等名 International Embryo Technology Society ( (招待講演) (国際学会) )
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 HAYASHI, Katsuhiko
2. 発表標題 Oocyte production in culture toward application to species conservation
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research ( (招待講演) (国際学会) )
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林克彦
2. 発表標題 卵母細胞の休止状態が保たれるメカニズム
3. 学会等名 第91回日本遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田松生
2. 発表標題 精子幹細胞の集団動態と次世代へ伝わる変異へのインパクト
3. 学会等名 第91回日本遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林寛
2. 発表標題 ショウジョウバエ生殖系列の品質管理機構
3. 学会等名 第91回日本遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林克彦
2. 発表標題 A mechanism underlying sustainable oocyte production in mouse germ line
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田松生
2. 発表標題 Robust spermatogenesis is supported by random behavior and simple regulation of stem cells
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>配偶子インテグリティの構築  <a href="https://www.gamete-integrity.com">https://www.gamete-integrity.com</a></p>
---



## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	北島 智也  (Kitajima Tomoya)  (00376641)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー   (82401)	
研究分担者	栗本 一基  (Kurimoto Kazuki)  (20415152)	奈良県立医科大学・医学部・教授   (24601)	
研究分担者	中村 隼明  (Nakamura Yoshiaki)  (30613723)	広島大学・統合生命科学研究科(生)・准教授   (15401)	
研究分担者	木村 啓志  (Kimura Hiroshi)  (40533625)	東海大学・マイクロ・ナノ研究開発センター・教授   (32644)	
研究分担者	吉田 松生  (Yoshida Shosei)  (60294138)	基礎生物学研究所・生殖細胞研究部門・教授   (63904)	
研究分担者	吉崎 悟朗  (Yoshizaki Goro)  (70281003)	東京海洋大学・学術研究院・教授   (12614)	
研究分担者	尾畑 やよい  (Obata Yayoi)  (70312907)	東京農業大学・生命科学部・教授   (32658)	
研究分担者	小林 悟  (Kobayashi Satoru)  (90225508)	筑波大学・生存ダイナミクス研究センター・教授   (12102)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	小林 俊寛  (Kobayashi Toshihiro)  (20587414)	東京大学・医科学研究所・特任准教授     (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 BDR symposium 2019 Control and Design of Biosystems	開催年 2019年～2019年
---	--------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関