

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：14401

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：18H05545

研究課題名(和文)多能性幹細胞による配偶子産生システムのin vitro再構築

研究課題名(英文)Reconstitution of gamete integrity using pluripotent stem cells

研究代表者

林 克彦(HAYASHI, Katsuhiko)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：20287486

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 222,300,000円

研究成果の概要(和文)：生体内と体外培養系におけるマウス卵母細胞の形成過程を比較することにより、低酸素状態と物理的ストレス状態が原始卵胞の維持に必要であることを見出した。実際にそれらの環境を体外培養系で再現すると、これまでのin vitro gametogenesisでは不可能であった原始卵胞の静止状態が再構築された。また、マウスES細胞から卵巣の体細胞と同等の細胞を分化誘導し、ES細胞のみから誘導された卵巣オルガノイドから発生能をもつ卵子を作製した。このほか、マーモセット、ウシ、ミナミ/キタシロサイの多能性幹細胞からの始原生殖細胞を分化誘導する方法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原始卵胞を形成する環境因子が明らかとなったことは、原始卵胞の形成メカニズムの解明のほか、早期閉経などで認められる原始卵胞の早期枯渇の原因究明に貢献する。また今回、生体の卵巣体細胞を使うことなくマウスの多能性幹細胞から卵子の作製に成功したことにより、in vitro gametogenesisを様々な動物に適用する道を開いた。さらにこの技術は生殖細胞と生殖腺体細胞の相互作用を解析するツールを提供して、この相互作用の異常に起因する不妊症などの原因究明や治療法の開発に貢献する。また、様々な動物の多能性幹細胞から始原生殖細胞を誘導したことにより、これらの動物種への本技術の応用の具体例を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：By comparing the differentiation process of mouse oocytes in vivo and in vitro culture system, we found that hypoxia and mechanical stress conditions are necessary for the maintenance of primordial follicles. When these conditions were reproduced in the culture system, the quiescent state of primordial follicles was, which was not possible in the previous in vitro culture systems. In addition, we established culture system that produces gonadal somatic cell-like cells from mouse pluripotent stem cells. These induced cells were capable of fully supporting oocyte growth and provided oocytes with competence of fertilization and full-term development. Finally, we established culture systems that produce primordial germ cell-like cells from pluripotent stem cells of marmoset, bovine, and northern white rhinoceros.

研究分野：生殖生物学

キーワード：生殖細胞 配偶子 幹細胞

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。その特性を解明するために、多くの基礎研究が展開されてきたと同時に、その利用は発生工学分野を創成して生物学・医学・畜産学・水産学等に大きな影響を及ぼした。その中で、研究代表者らが中心となり多能性幹細胞(ES/iPS細胞)を用いて配偶子形成過程を体外培養で再現する培養技術“*in vitro* gametogenesis”が開発された。具体的には、マウス ES/iPS 細胞からすべての生殖細胞の前駆体である始原生殖細胞と卵子を体外培養系で分化誘導することに世界で初めて成功した。体外培養系で配偶子を分化誘導するというシンプルな発想に基づく方法論が完成すれば、生殖細胞の分化メカニズムの解明や経時的な観察が可能となるほか、体外培養系で作られる配偶子を用いた生殖工学技術の開発に貢献する。これらの学術研究や技術開発は *in vitro* gametogenesis がモデル動物からヒト、産業動物、絶滅危惧種などへの応用に従い、重要性や革新性を増大させながら加速するものと考えられた。しかしながら、体外培養で作られる配偶子は生体で作られるものと比較して発生能が低いことや、多くの技術がマウスに限定されていることが開発の障壁となっていた。

2. 研究の目的

本研究は、現行の *in vitro* gametogenesis を生体の生殖細胞系列の分化過程に近づけること、さらにマウス以外の動物種に適用することを目的に行なった。具体的には、(1)現行の方法では再現が困難な原始卵胞を再構築すること、(2)マウス以外の動物への応用の障壁となっている生殖腺の体細胞を多能性幹細胞から作り出す技術を開発すること、(3)様々な動物種の多能性幹細胞を用いて生殖細胞系列の分化過程を再現すること、を行う。

3. 研究の方法

(1) 現行の *in vitro* gametogenesis では再現が困難である原始卵胞を再構築するために、生体内と体外培養系における卵母細胞の発生過程の遺伝子発現を比較する。その比較により生体内のみ存在する環境因子やシグナル経路を抽出して、それらを培養系に添加する。その効果を遺伝子発現や形態学的に評価する。

(2) マウスの多能性幹細胞を用いて、生体内の生殖腺の発生過程を参考に、様々な成長因子やそれらの阻害剤などを添加して、生殖腺(卵巣)の体細胞を分化誘導する。分化誘導の際には、発生過程の各段階に特異的な遺伝子の発現をモニターできるレポーター遺伝子をもつ多能性幹細胞を用いる。分化誘導された卵巣の体細胞について、遺伝子発現および卵胞形成や卵子の産生能などの機能性を評価する。

(3) 霊長類のモデルとしてコモンマーモセット、絶滅危惧種の例としてキタシロサイの多能性幹細胞から始原生殖細胞を分化誘導できる培養条件を検討する。この際、始原生殖細胞の分化をモニターできるレポーター遺伝子をもつ多能性幹細胞を用いる。得られた始原生殖細胞様細胞(Primordial Germ Cell-Like Cells: PGCLCs)について、遺伝子発現および分化能を評価する。

4. 研究成果

(1) 原始卵胞の再構築を目的として、生体内と体外培養系における卵母細胞の発生過程の遺伝子発現を比較した結果、原始卵胞に特異的な遺伝子発現プロファイルが同定された(図1A)。そのプロファイルのGO解析の結果、低酸素および物理的刺激と関連することが推察された。そこで、*in vitro* gametogenesis を低酸素条件下(5% O₂)または高圧力条件下(+33.3kPa)で行なった結果、原始卵胞が構築された(図1B)。得られた原始卵胞の遺伝子発現は生体のものと近いことが明らかとなった。

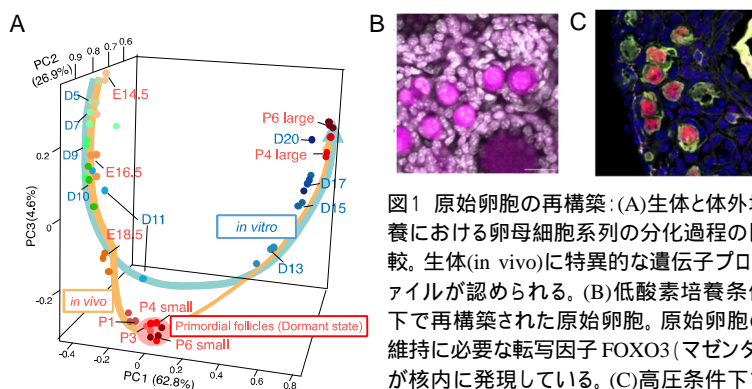


図1 原始卵胞の再構築: (A)生体と体外培養における卵母細胞系列の分化過程の比較。生体(*in vivo*)に特異的な遺伝子プロファイルが認められる。(B)低酸素培養条件下で再構築された原始卵胞。原始卵胞の維持に必要な転写因子 FOXO3 (マゼンダ)が核内に発現している。(C)高圧条件下で再構築された原始卵胞。転写因子 FOXO3 (赤)が核内に発現している。

(2) 卵巣の体細胞の分化過程をモニターできるレポーターマウス ES 細胞 (T-GFP, Osr1-GFP, Gata4-CFP, Nr5a1-hCD271, Foxl2-tdTomato) を樹立した。これらを用いて、卵巣体細胞までの中間体である初期中胚葉、中間中胚葉、体腔上皮細胞を分化誘導する培養条件を決定した。初期中胚

葉の分化誘導には WNT と BMP シグナルの調整が、中間中胚葉と体腔上皮細胞の分化誘導にはレチノイン酸シグナルの調整が重要なことが明かとなった。これらの分化培養条件を検討することにより、最終的に Nr5a1-hCD271 陽性、Foxl2-tdTomato 陽性の顆粒膜細胞および Nr5a1-hCD271 陽性、Foxl2-tdTomato 陰性の卵巣間質細胞を得た。これらの細胞の遺伝子発現プロファイルは生体のものと非常に良く似ていた。また、これらの細胞をマウス ES 細胞から分化誘導した始原生殖細胞と共培養した結果、卵胞と卵母細胞の形成が確認された（図 2）。得られた卵子は体外受精と仮親への移植によりマウス個体に発生した。これらにより機能的な卵巣体細胞の分化誘導に成功して、多能性幹細胞のみを用いて卵巣構造と卵子を再構築することに成功した。

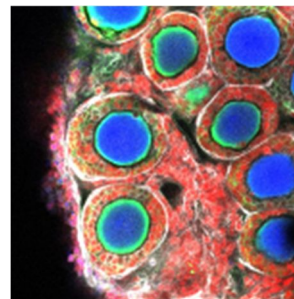


図2 マウス ES 細胞により再構築された卵胞: 卵母細胞(青/緑)、顆粒膜細胞(赤)、莖膜細胞(白)

(3) コモンマーモセット ES 細胞、ミナミシロサイ ES 細胞およびキタシロサイ iPS 細胞から PGCLCs を分化誘導する培養条件を決定した。コモンマーモセット ES 細胞からの分化誘導には、WNT シグナルとレチノイン酸シグナルを調整して、過剰な中胚葉分化と神経分化を抑制することが重要であることが明かとなった。またミナミシロサイ ES 細胞とキタシロサイ iPS 細胞からの分化誘導には、WNT シグナルおよび cAMP シグナルの調整が重要であることが明かとなった。得られたいずれの動物種の PGCLCs の遺伝子発現プロファイルおよび分化過程の遺伝子発現の変化はマウスやヒトのものと良く類似していた（図 3）。またコモンマーモセット PGCLCs はマウス胎仔卵巣細胞との共培養により DDX4 陽性の後期始原生殖細胞に分化し、ミナミシロサイ/キタシロサイ PGCLCs は始原生殖細胞に特徴的な移動能を示した。

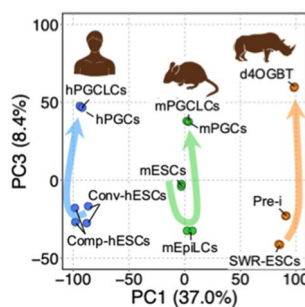


図3 ミナミシロサイ PGCLCs の分化過程における遺伝子発現の変化: ミナミシロサイの PGCLCs (d4OGBT) の分化過程はヒト (hPGCLCs) やマウス (mPGCLCs) と同様の分化過程 (PC3 軸) を経ている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Zywitza V, Rusha E, Shaposhnikov D, Ruiz-Orera J, Telugu N, Rishko V, Hayashi M, Michel G, Wittler, Stejskal J, Holtze S, Goritz F, Hermes R, Wang J, Izsvak Z, Colleonis S, Lazzari G, Galli C, Hildebrandt TB., Hayashi K, Diecke S, Drukker M	4. 巻 12
2. 論文標題 Naive-like pluripotency to pave the way for saving the northern white rhinoceros from extinction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-07059-w	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 Silber Sherman J., Goldsmith Sierra, Castleman Leilani, Hurlbut Kellie, Fan Yuting, Melnick Jeffrey, Hayashi Katsuhiko	4. 巻 44
2. 論文標題 In-vitro maturation and transplantation of cryopreserved ovary tissue: understanding ovarian longevity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive BioMedicine Online	6. 最初と最後の頁 504 ~ 514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2021.11.015	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 Naitou Yuki, Nagamatsu Go, Hamazaki Nobuhiko, Shirane Kenjiro, Hayashi Masafumi, Hayashi Makoto, Kobayashi Satoru, Hayashi Katsuhiko	4. 巻 149
2. 論文標題 Dual role of Ovo12 on the germ cell lineage segregation during gastrulation in mouse embryogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.200319	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 Saitou Mitinori, Hayashi Katsuhiko	4. 巻 374
2. 論文標題 Mammalian in vitro gametogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aaz6830	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 Yoshino Takashi, Suzuki Takahiro, Nagamatsu Go, Yabukami Haruka, Ikegaya Mika, Kishima Mami, Kita Haruka, Imamura Takuya, Nakashima Kinichi, Nishinakamura Ryuichi, Tachibana Makoto, Inoue Miki, Shima Yuichi, Morohashi Ken-ichirou, Hayashi Katsuhiko	4. 巻 373
2. 論文標題 Generation of ovarian follicles from mouse pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abe0237	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 Hamada Norio, Hamazaki Nobuhiko, Shimamoto So, Hikabe Orié, Nagamatsu Go, Takada Yuki, Kato Kiyoko, Hayashi Katsuhiko	4. 巻 16
2. 論文標題 Germ cell-intrinsic effects of sex chromosomes on early oocyte differentiation in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1008676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1008676	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 Hamazaki Nobuhiko, Kyogoku Hirohisa, Araki Hiromitsu, Miura Fumihito, Horikawa Chisako, Hamada Norio, Shimamoto So, Hikabe Orié, 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 2021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 -

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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamada N, Hamazaki N, Shimamoto S, Hikabe O, Nagamatsu G, Takada Y, Kato K, Hayashi K.	4. 巻 16
2. 論文標題 Germ cell-intrinsic effects of sex chromosomes on early oocyte differentiation in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS Genet	6. 最初と最後の頁 e1008676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1008676	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 Nagamatsu G, Shimamoto S, Hamazaki N, Nishimura Y, Hayashi K.	4. 巻 5
2. 論文標題 Mechanical stress accompanied with nuclear rotation is involved in the dormant state of mouse oocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Adv	6. 最初と最後の頁 eaav9960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aav9960	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 Shimamoto S, Nishimura Y, Nagamatsu G, Hamada N, Kita H, Hikabe O, Hamazaki N, Hayashi K.	4. 巻 116
2. 論文標題 Hypoxia induces the dormant state in oocytes through expression of Foxo3.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 12321-12326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1817223116	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 K, Shimamoto S, Nagamatsu G.	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 Dev Growth Differ	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 K.	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 Biol Reprod	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 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 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 Adashi Eli Y., Cohen I. Glenn, Hanna Jacob H., Surani Azim M., Hayashi Katsuhiko	4. 巻 25
2. 論文標題 Stem Cell-Derived Human Gametes: The Public Engagement Imperative	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trends in Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 165 ~ 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmed.2019.01.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計37件 (うち招待講演 34件 / うち国際学会 20件)

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 Frontiers of in vitro gametogenesis
3. 学会等名 ISSCR (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 Reconstitution of ovarian follicles using mouse pluripotent stem cells
3. 学会等名 ISSCR (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 マウスの卵子をかたち作る遺伝子群
3. 学会等名 生殖バイオロジー東京シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林克彦
2. 発表標題 卵子の再生技術と今後の展開
3. 学会等名 第61回日本臨床化学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林克彦
2. 発表標題 哺乳類卵子の形成メカニズムの解明と再構築
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 In vitro gametogenesis
3. 学会等名 Fertility 2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 Synthetic gametes from pluripotent stem cells
3. 学会等名 Karolinska Institute South Ethics symposium 2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林克彦
2. 発表標題 卵母細胞形成における性染色体の機能
3. 学会等名 日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 HAYASHI, Katsuhiko
2. 発表標題 Understanding of mammalian oogenesis by reconstitution in vitro
3. 学会等名 日本発生生物学会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 HAMAZAKI, Nobuhiko and HAYASHI, Katsuhiko
2. 発表標題 Identification of transcription factors orchestrating oocyte growth
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林克彦
2. 発表標題 生殖細胞再生技術の最前線
3. 学会等名 日本生殖医学会（招待講演）
4. 発表年 2020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 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 Generating and modifying functional sperm and eggs from stem cells
3. 学会等名 De Snoo van 't Hoogerhuijs Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 Stem Cells -Regeneration of Oocytes-
3. 学会等名 World Congress of International Federation of Fertility (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 Reconstitution and Understanding of Mammalian Oogenesis
3. 学会等名 浙江省医学会生殖医学分会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林克彦
2. 発表標題 実験動物における生殖細胞系列再構築系の展開
3. 学会等名 第66回日本実験動物学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 Reconstitution and understanding of mammalian oogenesis
3. 学会等名 Stem Cell Symposium（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林克彦
2. 発表標題 原始卵胞の成立機序と人工的作製
3. 学会等名 生殖バイオロジー東京シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林克彦
2. 発表標題 卵母細胞系列の再構築系の現状と課題
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナー オルガノイド研究の現状と課題（招待講演）
4. 発表年 2019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 日本遺伝学会第91回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林克彦
2. 発表標題 生殖細胞誘導システムを構築するための動物細胞を用いた前衛的研究
3. 学会等名 第22回日本IVF学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 Gametes from pluripotent stem cells
3. 学会等名 International Society of In Vitro Fertilization（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林克彦
2. 発表標題 卵子が長生きするしくみ -マウスの知見から-
3. 学会等名 第34回日本女性医学学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 Reconstitution of mammalian oogenesis using pluripotent stem cells
3. 学会等名 International Society of Fertility Preservation（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林克彦
2. 発表標題 個体の起源とその構築
3. 学会等名 第64回日本人類遺伝学会（招待講演）
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 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 Basic Research: In-Vitro Oogenesis from Pluripotent Stem Cells
3. 学会等名 ASPIRE 8th Masterclass (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 in vitro gametogenesis from stem cells
3. 学会等名 Medicine Korean Society for Reproductive Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 Oocytes from stem cells and back
3. 学会等名 ESHRE (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 A mechanism ensuring a dormant state of oocytes in the ovary
3. 学会等名 Stem Cell Dynamics Throughout Life (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 Understanding of early oocyte differentiation using a in vitro oogenesis model
3. 学会等名 5th Fronteirs in Reproductive Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 A novel approach to understanding oogenesis with in vitro reconstitution system
3. 学会等名 EMBO: Molecular Mechanisms of Developmental and Regenerative Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林克彦
2. 発表標題 コモンマーマーモセットES細胞を用いた生殖細胞系列の再構築の試み
3. 学会等名 マーマーモセット研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 Regeneration of Eggs from Skin
3. 学会等名 Update in Infertility (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 A stem cell-based approach to understanding of mammalian oogenesis
3. 学会等名 SY-Stem (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsuhiko Hayashi
2. 発表標題 Reconstitution and Understanding of Mammalian Oogenesis
3. 学会等名 BDR symposium 2019 Control and Design of Biosystems (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 Methods for producing ovarian somatic cell-like cell from primate-derived pluripotent stem cell	発明者 齋藤通紀、小島洋 児、川崎正憲、林克 彦	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、63/168263	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 多能性幹細胞から卵巣組織を再生する培養技術	発明者 林克彦、吉野剛史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-010090	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 始原生殖細胞をin vitroで原始卵胞に分化する方法	発明者 永松剛、林克彦	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/21209	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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	平尾 雄二 (Hirao Yuji) (10355349)	国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・畜産研究部門・グループ長 (82111)	
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)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関