

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：32658

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：18H05547

研究課題名（和文）高インテグリティを実現するin vitro卵子産生系の開発

研究課題名（英文）Establishment of in vitro oogenesis with high integrity

研究代表者

尾畑 やよい (Obata, Yayoi)

東京農業大学・生命科学部・教授

研究者番号：70312907

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 85,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、高インテグリティを実現するin vitro卵子産生系の開発を目指した。in vitroではエストロジェンシグナルの過度な活性化により、AMHの早期発現が生じ、卵胞形成不全になることがわかった。一方、胎仔肝臓より分泌されるAFPを培地に添加するとエストロジェンシグナルが抑制され、卵胞形成が正常に進むことが示された。さらに、卵胞培養時の酸素分圧を20から7%まで低下させることで、卵母細胞では脂質代謝異常の改善、ミトコンドリア活性の回復および受精後の発生能改善が認められた。このin vitro系と遺伝子導入法を併用すると、先天的な不妊雌マウスの卵胞形成をレスキューできることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

始原生殖細胞（PGC）から卵子を産生するin vitro系の開発は卵胞形成機構解明のツールとして有用なばかりでなく、多能生幹細胞から作られる始原生殖細胞様細胞（PGCLC）をもとに成熟卵子を量産させる可能性を秘めている。本研究ではin vitro系を開発する過程で、機能的な成熟卵子の産生に不可欠な卵胞構造の形成に必要な因子が明らかにされた。早発卵巣不全は、世界の40歳未満の女性の1%が罹患しており、女性の不妊症の主要因で早期に卵胞が枯渇することによる。卵胞の形成機構の理解はこうした不妊のメカニズムの解明や治療法の開発に役立つ可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to develop an in vitro system to produce oocytes that achieves high integrity from primordial germ cells. Excessive activation of estrogen signaling in vitro-derived ovaries led to premature expression of AMH, resulting in abnormal follicle formation. On the other hand, the addition of AFP, which is secreted from fetal liver, to the culture medium suppressed estrogen signaling and resulted in normal follicle formation. Furthermore, lowering the concentration of oxygen from 20 to 7% during follicle culture improved abnormal lipid metabolism, restored mitochondrial activity, and improved post-fertilization development in the oocytes. The combination of this in vitro system and the exogenous transfection method via virus vector was shown to rescue oogenesis in congenitally infertile female mice. Thus, mouse oocytes that achieves high integrity were successfully produced in vitro.

研究分野：発生工学

キーワード：卵子 卵胞形成過程 卵母細胞形成過程 発生能 in vitro

1. 研究開始当初の背景

哺乳類では胚の発生過程で始原生殖細胞 (Primordial germ cells; PGC) が誘導され、雌では胎仔期に PGC が減数分裂期へ移行することで卵子形成過程が始まる。減数分裂期に移行した卵母細胞は卵巣内の前顆粒膜細胞で覆われ卵胞を形成した後、卵母細胞と顆粒膜細胞の相互作用により卵母細胞は成長していく。卵母細胞はこの成長過程でゲノムインプリンティングを完了するほか、減数分裂を完了する能力、受精や胚発生を遂行する能力を獲得する。2016 年、申請者らは減数分裂期移行前の PGC のみが含まれるマウス胎仔生殖巣の器官培養により卵胞を形成させ、得られた二次卵胞の成長培養により胞状卵胞を発育させた。さらに体外成熟、体外受精および胚移植を経て産仔を得ることに成功した。これにより *in vitro* 卵子形成で生殖能力を有する機能的な卵子を産生することが可能となった。一方、*in vitro* で PGC から産生された卵子の受性能や受精後の個体発生能 (インテグリティ) は、生体内で産生された卵子に比べて格段に低い。また、この *in vitro* 卵子形成が遺伝子の機能解析、卵母細胞 / 卵胞形成や不妊のレスキューのモデルとなりうるのか否か、その有用性は検証されていない。

2. 研究の目的

本研究では、(1) *in vitro* 卵子形成で産生された卵子 / 卵胞の脆弱性の原因を解明すること、(2) *in vitro* 系のリノベーションにより卵子のインテグリティを向上させること、そして (3) *in vitro* 卵子形成による不妊のレスキューを目指す。

3. 研究の方法

(1) *in vitro* 卵子形成で産生された卵子 / 卵胞の脆弱性の原因解明

卵胞形成異常の原因解明 (以下の方法と成果は doi: 10.1242/dev.197459 など公開されている)

供試動物として、C57BL/6N 雌マウスおよび DBA/2 雄マウスを用いた。自然交配により胎齢 (E)12.5 日の B6D2F1 胎仔より卵巣を採取し卵巣培養に供試した。卵巣培養には、Transwell-Col インサートメンブレンを使用し、10% ウシ胎子血清 (Fetal bovine serum; FBS) 添加 alpha-MEM 培地を基礎培地とし、培養 1-5 日目および培養 11-17 日目は基礎培地で培養した。培養 5-11 日目では、基礎培地にエストロゲン受容体のモジュレーターを添加した培地、基礎培地にリコンビナント Alpha-fetoprotein (rAFP) 添加培地、10% 代替血清 (Serum protein substitute; SPS) 添加 alpha-MEM 培地、あるいは 10% SPS およびリコンビナント抗ミュラー管ホルモン (Anti-Mullerian hormone; AMH) 添加 alpha-MEM 培地により培養した。卵巣培養 17 日目に二次卵胞を物理的に採取し、卵胞形成を評価した。また、卵巣のホルマウント免疫染色により、AMH (顆粒膜細胞) DDX4 (卵母細胞) およびラミニン (卵胞基底膜) の発現を検出した。遺伝子の発現解析は RNA-seq 解析のデータ (DDBJ, DRA010141; doi: 10.1073/pnas.1603817113.) を二次解析し、マーカー遺伝子の発現はリアルタイム PCR で定量解析した。また、培養 9 日目および P2 の卵巣におけるエストロゲン受容体 1 (Estrogen receptor 1; ESR1) 抗体を用いた *Amh* プロモーター領域の ChIP-PCR も定量的に実施した。

***in vitro* で産生された卵子の低インテグリティの原因解明 (以下の方法と成果は doi: 10.1530/REP-21-0209 など公開されている)**

生後 (P) 10 日の B6D2F1 マウスより卵巣を採取し、二次卵胞を単離した。生体内で成長した卵母細胞は 8 週齢以降の成熟雌マウスに eCG を投与し採取した。二次卵胞は Millicell インサートメンブレンあるいは Vecell メンブレンを使用し、5% FBS、0.1 IU/ml rFSH および 2% ポリビニルピロリドン (Polyvinylpyrrolidone; PVP) 添加 alpha-MEM 培地を用い 12 日間培養した。得られた卵母細胞と生体より得られた卵母細胞を single cell RNA-seq (scRNA-seq) 解析およびリピドミクス解析に供試した。また、得られた卵母細胞のミトコンドリア DNA コピー数はリアルタイム PCR で定量し、ミトコンドリアの活性は JC-1 により判定した。

(2) *in vitro* 系リノベーションによる卵子のインテグリティ向上 (以下の方法と成果の一部は doi: 10.1262/jrd.2021-091 など公開されている)

P10~P12 の B6D2F1 雌マウスより卵巣を採取し、二次卵胞を単離した。体外受精のための精子は卵胞を採取した雌と同系統の 10 週齢以降の成熟雄マウスの精巣上体尾部より採取した。二次卵胞は Millicell インサートメンブレンあるいは Vecell メンブレンを使用し、5% FBS、0.1 IU/ml rFSH および 2% PVP 添加 alpha-MEM 培地を用い 12~14 日間培養した。次いで得られた卵丘細胞-卵母細胞複合体 (cumulus cells-oocyte complexes; COC) を 5% FBS、0.1 IU/ml rFSH、1.2 IU/ml hCG および 4 ng/ml rEGF 添加 alpha-MEM 培地中で 17 時間成熟培養を行なった。TYH 培地内で成熟卵子と精子を体外受精させた。得られた一部の 2 細胞期胚は偽妊娠 0 日目の ICR 雌マウス卵管に移植し個体発生能を評価した。検討した主な培養条件は、PVP の分子量 (10K、40K、360K および 1,300K) および培養中の酸素分圧 (5%、7%、10% および 20% (通常) 濃度) である。

(3) *in vitro* 卵子形成による不妊のレスキュー

現在、投稿準備中のため後日、公開する。

4. 研究成果

(1) *in vitro* 卵子形成で産生された卵子 / 卵胞の脆弱性の原因解明

卵胞形成異常の原因解明

これまでの研究で、マウス胎仔卵巣の培養においてエストロゲン受容体 ESR1 と ESR2 の阻害剤、そして GPER1 の亢進剤である ICI を添加することで、培養卵巣から二次卵胞の回収数が増加することが明らかとなり、卵胞形成異常がレスキューされることが示されてきたが、その作用機序は不明であった。また、胎仔内でもエストロゲンは合成され循環している可能性があるにもかかわらず、体内で卵胞形成異常は起きない。そのため、体内では ICI に代わってエストロジェンシグナルを阻害する因子が存在する可能性がある。そこで、まず ESR1 特異的阻害剤 MPP、ESR2 特異的阻害剤 PHTPP、および GPER1 特異的亢進剤 G-1 をそれぞれ 0、1 および 10 μ M 培地に添加して培養した場合の二次卵胞の回収数を解析した。その結果、エストロジェンのモジュレーターを添加せずに培養した場合と比較して、10 μ M ICI あるいは 10 μ M MPP を添加した場合に回収二次卵胞数が有意に増加したことから、体内の卵巣では起きていない培養卵巣におけるエストロジェンシグナルの活性化は ESR1 を介して起きていることが明らかとなった。次に RNA-seq データの二次解析の結果、生体由来の卵巣とモジュレーターを添加せずに培養した培養卵巣との間で差次的発現を程する遺伝子群の GO 解析を行なった。その結果、Reproduction に関連する GO term、gonad development、reproductive system および reproductive structure development が濃縮された。そしてこの 3 terms に共通する 19 遺伝子のうち発現量および発現差が最も大きかった *Amh* 遺伝子に着目した。各種モジュレーターを添加した培地で培養した卵巣における *Amh* の発現量と得られる二次卵胞数には、高い負の相関が認められた ($R^2=0.973$)。ESR1 が *Amh* の発現を直性制御しているか否かを解析するため、ChIP-PCR を実施した結果、培養卵巣では、同時期の生体内由来卵巣と比較して、*Amh* プロモーターに ESR1 が 4 倍以上濃縮して結合していることが示され、ESR1 を介して *Amh* の過剰発現が誘導されており、これが阻害剤によって抑制され卵胞形成が正常に進むものと考えられた。AMH の発現と局在を解析した結果、生体内由来卵巣では P6 (培養 13 日目相当) ころから出現する一次卵胞やそれより成長している卵胞の顆粒膜細胞で発現しているのに対し、モジュレータを添加せずに培養した卵巣では、培養 7 日目 (P0 相当) で AMH が早期に過剰発現していることがわかった。さらに ICI あるいは MPP を添加した培地で培養した卵巣ではこの異常発現が抑制されていることが示された。そこで AMH が卵胞形成を阻害しうるか否かを解析することにした。無血清培地では二次卵胞の形成が認められるのに対し、rAMH を 0~500 ng/ml で培地に添加すると、濃度依存的に二次卵胞の回収数が有意に減少し、基底膜 (ラミニン) が卵胞を 1 個ずつ覆う正常な卵胞構造も崩壊した。以上の結果から、培養卵巣ではエストロゲンが ESR1 に結合し、早期に *Amh* の発現を活性化することで、前顆粒膜細胞が卵母細胞シスト崩壊前に顆粒膜細胞に分化し、これが卵胞形成異常を引き起こすことが示された。一方、体内で分化した卵巣ではエストロジェンシグナルの活性化や AMH の早期発現は卵胞形成前には起きない。これは、体内でエストロジェンシグナルを阻害する因子があると考えられた。我々は、抗エストロゲン作用を有する因子として胎仔期の肝臓のみで発現・分泌される血清タンパク AFP に着目した。AFP にはエストロゲンに結合しその作用を阻害する機能があるほか、*Afp* 欠損マウスは誕生し正常に個体発生するものの、雌のみで排卵不全による不妊を呈する。そこで、モジュレーターを含まない培地に AFP を添加して卵巣培養を実施した。その結果、rAFP 非添加区ではこれまで通り二次卵胞をほとんど回収することができないのに対し、rAFP 添加区では有意に多くの二次卵胞を単離することができた。また、*Amh* の発現も AFP 添加により有意に減少した。以上の結果から、卵胞形成期において体内では AFP の抗エストロゲン作用によって卵胞形成を正常に遂行させている可能性が示唆された。

in vitro で産生された卵子の低インテグリティの原因解明

卵胞成長を経て産生された卵子のインテグリティは低い。そこで、通常 (20%) 酸素条件で *in vitro* で成長した卵母細胞 ($n=21$) と体内で成長した卵母細胞 ($n=23$) の遺伝子発現プロファイルを階層的クラスタリング解析した結果、これらの卵母細胞のプロファイルは綺麗に 2 群に識別された。そこで差次的発現を呈する遺伝子を抽出し、GO 解析および KEGG pathway 解析を行なった結果、Apoptosis process と Sphingolipid signaling pathway などが濃縮された。これらに関連する遺伝子群を詳細に見てみると、*in vitro* で成長した卵母細胞では、セラミドの *de novo* 合成経路で働く遺伝子群もサルベージ合成経路で働く遺伝子群もいずれもセラミド合成亢進、これに付随してスフィンゴシンーリン酸低下に向けて遺伝子発現変動していることがわかった。また、細胞内でセラミドが過剰に蓄積しスフィンゴシンーリン酸が減少すると、ミトコンドリ損傷を引き起こし細胞死のシグナル経路が活性化されるとする報告がある。そこで、卵母細胞におけるセラミド含量を測定した結果、体内で成長した卵母細胞と比較して *in vitro* で成長した卵母細胞では 1.8 倍も有意に多く蓄積していることがわかった。ミトコンドリ DNA のコピー数を定量した結果、*in vitro* で成長した卵母細胞ではミトコンドリア DNA のコピー数が有意に少なく、またミトコンドリの活性の指標となる膜電位も有意に低下していることがわかった。一方、二次卵胞の成長培養を 7% 酸素分圧下で行なった *in vitro* 卵子は、生体内で成長した卵母細胞には劣るものの、通常酸素分圧で発育した *in vitro* 卵子よりも有意に高い発生能を示す。そこで、成長培養を 7% 酸素分圧下で行なった *in vitro* 卵母細胞 ($n=24$) の遺伝子発現プロファイルについても解析を行なったところ、階層的クラスタリング解析では、前者 2 群の卵母細胞とは異なるクラスターを

形成した。しかし、セラミド合成亢進とスフィンゴシンーリン酸低下に向かう遺伝子発現変動は認められず、卵母細胞内のセラミド蓄積量も体内由来卵母細胞の 1.3 倍程度までに抑制され有意差は認められないことが明らかとなった。7%酸素分圧下で成長した卵母細胞においては、通常酸素分圧で発育した卵母細胞と比較して、ミトコンドリア DNA のコピー数に差はなかったが、ミトコンドリアの膜電位は有意に上昇していた。以上のことから、*in vitro* で産生された卵子の脆弱性の一因として、生体内より高い酸素分圧環境によって、脂質代謝異常が生じ、これによりセラミドの蓄積とミトコンドリアの活性低下が起きていることが明らかとなった。

(2) *in vitro*系リノペーションによる卵子のインテグリティ向上

卵胞の成長培養のための培地に様々な分子量の PVP を 2% (weight/vol) で添加した結果、培地の粘度は PVP の分子量に依存して高くなった。さらにこれらを用いて卵胞の成長培養を行なったところ、10K の PVP を添加した培地で成長した卵子では非添加区よりも第二減数分裂中への成熟率と受精後の胚盤胞期への発生率が有意に低下した。一方、360K 以上の PVP を添加した培地で発育した卵子では、非添加区よりも第二減数分裂中への成熟率と受精後の胚盤胞期への発生率が有意に上昇した。ついで、酸素分圧について検討した結果、5%酸素および 7%酸素で成長した卵母細胞は通常酸素区よりも第二減数分裂中への成熟率が有意に低下したが、受精後の胚盤胞期への発生率は有意に上昇した。総じて 7%酸素分圧で培養した場合に、二次卵胞の成長培養から胚盤胞期胚までの発生する率が高くなることが明らかとなった。

(3) *in vitro* 卵子形成による不妊のレスキュー

現在、投稿準備中のため、後日公開する。

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 3件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Ikeda S, Tanaka K, Ohtani R, Kanda A, Sotomaru Y, Kono T, Obata Y.	4. 巻 68
2. 論文標題 Disruption of piRNA machinery by deletion of ASZ1/GASZ results in the expression of aberrant chimeric transcripts in gonocytes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Reprod Dev.	6. 最初と最後の頁 125-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2021-146.	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 R, Yoshida K, Ikeda S, Obata Y.	4. 巻 157
2. 論文標題 Insights into in vivo follicle formation: a review of in vitro systems.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Histochem Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 333-345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-021-02058-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 -
1. 著者名 Ota S, Ikeda S, Takashima T, Obata Y.	4. 巻 67
2. 論文標題 Optimal conditions for mouse follicle culture.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Reprod Dev.	6. 最初と最後の頁 327-331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2021-091.	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 Takashima T, Fujimaru T, Obata Y.	4. 巻 162
2. 論文標題 Effect of in vitro growth on mouse oocyte competency, mitochondria and transcriptome.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reproduction.	6. 最初と最後の頁 307-318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/REP-21-0209.	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 Sasaki K, Takaoka S, Obata Y	4. 巻 67
2. 論文標題 Oocyte-specific gene knockdown by intronic artificial microRNAs driven by Zp3 transcription in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2020-146	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 R, Sekii K, Morohaku K, Li J, Pepin D, Obata Y.	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 Wang W, Kang T, Bai L, Hu W, Obata Y, Li J	4. 巻 170
2. 論文標題 Separation of Follicular Cells and Oocytes in Ovarian Follicles of Zebrafish	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Vis Exp	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) 10.3791/62027	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 Cui D, Mesaros A, Burdeos G, Voigt I, Giavalisco P, Hinze Y, Purrio M, Neumaier B, Drzezga A, Obata Y, Endepols H, Xu X	4. 巻 21
2. 論文標題 Dnmt3a2/Dnmt3L Overexpression in the Dopaminergic System of Mice Increases Exercise Behavior through Signaling Changes in the Hypothalamus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 6297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21176297	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 Sasaki K, Hara S, Yamakami R, Sato Y, Hasegawa S, Kono T, Morohaku K, Obata Y.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Ectopic expression of DNA methyltransferases DNMT3A2 and DNMT3L leads to aberrant hypermethylation and postnatal lethality in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mrd.23137.	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 諸白家奈子、尾畑やよい	4. 巻 97
2. 論文標題 哺乳動物の卵子を体外で産生する	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生物工学会誌	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 丸山莉菜、武田ひかり、八木有紀、尾畑やよい
2. 発表標題 マウスHSD3B6欠損が生殖機能に及ぼす影響
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田匡汰、木村覚、城本悠助、篠原美都、篠原隆司、尾畑やよい
2. 発表標題 アデノ随伴ウイルスによるKitl-Sltマウスの卵子形成レスキュー
3. 学会等名 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高島友弥、藤丸翼、尾畑やよい
2. 発表標題 マウス体外成長卵母細胞の発生能に影響しうる因子の探査
3. 学会等名 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤義治、坂下陽彦、神田暁史、河野友宏、外丸祐介、尾畑やよい
2. 発表標題 Y染色体の存在がマウス雌性生殖系列に及ぼす影響
3. 学会等名 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村覚、池田晋也、荒井美希、吉田幸太郎、尾畑やよい
2. 発表標題 マウス胎仔卵巣培養のための完全合成培地の構築にむけて
3. 学会等名 日本卵子学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木恵亮、尾畑やよい
2. 発表標題 卵母細胞特異的遺伝子ノックダウンシステムの開発
3. 学会等名 日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村寛、池田晋也、尾畑やよい
2. 発表標題 合成培地におけるin vitroマウス卵子形成
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木恵亮、高岡沙綾、尾畑やよい
2. 発表標題 卵母細胞特異的ノックダウンシステムの確立
3. 学会等名 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田晋也、田中康貴、大谷麗子、飯田有紀、樋浦仁、外丸祐介、尾畑やよい、河野友宏
2. 発表標題 レトロトランスポソンの脱抑制がマウス前精原細胞の遺伝子発現制御に与える影響
3. 学会等名 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高島友弥、横田将、樋浦仁、小林久人、尾畑やよい、小川英彦、河野友宏
2. 発表標題 マウス始原生殖細胞で発現するsmall RNA
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾畑やよい
2. 発表標題 卵子形成を再現する in vitro系の開発
3. 学会等名 日本生殖免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤丸翼、谷本連、小林久人、河野友宏、尾畑やよい
2. 発表標題 体外成長卵母細胞から作出したマウス2細胞期胚のトランスクリプトーム解析
3. 学会等名 日本繁殖生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾畑やよい、諸白家奈子、廣江綾香、田口精一
2. 発表標題 卵胞成長培地に添加するポリビニルピロリドンの分子量が卵の成熟および発生に及ぼす影響
3. 学会等名 日本卵子学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 品質評価方法及び品質評価プログラム	発明者 八幡穰、野村暢彦、 高部響介、尾畑やよ い（9番目）、他5名	権利者 筑波大学、東京 農業大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-043135	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京農業大学生命科学部バイオサイエンス学科動物発生工学研究室HP
https://www.nodai.ac.jp/academics/life_sci/bio/lab/505/
配偶子インテグリティの構築HP
<https://www.gamete-integrity.com>
東京農業大学HP
https://www.nodai.ac.jp/academics/life_sci/bio/lab/505/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Harvard Medical School			
中国	Northwest Normal University			