

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

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：18H05548

研究課題名（和文）種を越えた配偶子産生システムの in vitro 再構築

研究課題名（英文）Adaptation of in vitro gametogenesis across a wide range of species

研究代表者

小林 俊寛（Kobayashi, Toshihiro）

東京大学・医科学研究所・特任准教授

研究者番号：20587414

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 77,600,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では近年マウスを用いて急速に進んできた in vitro gametogenesis（試験管内での生殖細胞作製技術）を様々な動物種へ適応させ将来的な産業・医療への応用へ繋げることを目指し、マウスに次ぐ実験動物であるラットとウサギを用いた研究を進めてきた。主な成果として、ラットおよびウサギにおいて多能性幹細胞から精子・卵子のもとになる始原生殖細胞（PGC）の分化誘導する方法を開発した。特にラットではマウス以外では初めて、精子形成およびその後の個体作出に貢献できる“機能的な”PGCの分化誘導に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの生殖細胞を作る研究ではマウスを用いた研究が飛躍的に発展してきたが、それを追従できる動物種がなく、マウスで得られた知見や技術がどこまで動物種を越えて汎用なのか判断することが困難であった。本研究成果によりラット・ウサギをはじめとした様々な動物種の生殖細胞の特徴を比較する解析も可能になり、そこから導き出された種を越えた保存性などを元に試験管内での生殖細胞作製研究が一層進むと考えられる。またそれは将来的な産業応用やヒトを対象とした医学研究に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We aim to adapt in vitro gametogenesis technology, which has been rapidly developed in mice in recent years, to various animal species for future industrial and medical applications. Here we use rats and rabbits, the second most common experimental animals next to mice. As one of the major achievements, we could successfully develop a method for inducing primordial germ cells (PGCs), founder cells of sperm and oocytes, from pluripotent stem cells in rats and rabbits, respectively. In particular, in rats, the induced rat PGC-like cells are fully functional to complete spermatogenesis leading to the birth of offspring, for the first time other than mice.

研究分野：発生工学

キーワード：多能性幹細胞 始原生殖細胞 ラット ウサギ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

in vitro gametogenesis により高いインテグリティをもつ配偶子を産生することは、モデル動物の作製や有用家畜の生産、高度生殖医療などの知的基盤を形成し、産業的・医学的に幅広い波及効果が期待される。しかし、広範な動物種に応用できる革新的技術として確立するためには、“種の違いの壁”を克服しなければならない。この壁は想像以上に高く、マウスと同じ齧歯類に属するラットでさえ、多能性幹細胞 (ES 細胞) が樹立されるまでにマウスに遅れること 25 年余りが費やされた (Ying et al., 2008 Cell)。この細胞も、エピゲノム状態や機能面で未だ完全ではない (Hirabayashi et al., 2012 MRD)。さらに、初期胚の発生様式や、安定的に培養できる多能性幹細胞の状態を調べると、齧歯類とそれ以外の哺乳類 (大型家畜や霊長類など) で大きく異なることが明らかとなっている。その違いは PGC 形成過程の違いと密接に関連する。研究代表者は最近、ヒト、サル、ブタの始原生殖細胞 (PGC) 形成に共通する分子基盤が、齧歯類と異なることを明らかにした (Kobayashi et al., 2017 Nature)。これらのことから、種を越えた in vitro gametogenesis の実現には、配偶子形成過程における共通性と種特異性 <特に発生の特徴に応じた差異> を理解し、それらを反映させたシステムを構築することが重要になる。

2. 研究の目的

本研究では、主にラットとウサギという 2 種の動物に着目して、in vitro gametogenesis における“種の違いの壁”を克服することを目指す。ラットは、齧歯類のなかでもマウスと最近縁である。いずれも初期発生で卵筒型の胚を形成し、生殖細胞形成の過程にも類似点が多いと予測される。そのため、マウスの知見を普遍化する第一歩として最適である。またマウス-ラット異種間キメラの作製 (Kobayashi et al. 2010 Cell) も可能であることから、異種環境における配偶子形成能を評価するなど、独自の系が構築できると期待される。ウサギは、齧歯類 (ネズミ目) に最近縁のウサギ目に属するが、齧歯類とは異なり円盤型の胚を形成する。これは、ヒトや霊長類、大型家畜など多くの哺乳類と共通する。さらに、原腸胚期に生殖細胞が成立した後に着床が起こるというユニークな特徴をもつ。これは、PGC の成立と動態を解析する上での大きなアドバンテージとなる。両者とも生殖細胞研究や in vitro gametogenesis においては未開拓と言えるが、共通する特筆すべき点として、ともに実験動物としての歴史が豊かで、短い世代サイクルで繁殖・生産でき、高度な発生工学技術が適用できることが挙げられる。さらに、ラット、ウサギともに in vitro で多能性を維持した培養細胞 (ES 細胞、iPS 細胞) が既に報告されており (Ying et al., 2008 Cell, Honda et al., 2008 Reprod Biomed Online.)、それらを起点とした in vitro gametogenesis の基盤は整っている。そこで本研究計画では、これら特徴を備えたモデル動物を用いた研究により、研究が進むマウスとヒトの間の隔たりを埋める知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

研究 ラットとウサギの PGC 形成機構の解明

野生型および新たに作製する PGC 特異的レポーター動物を利用し、in vivo PGC の発生プロセス (時期・場所) を特定する。特にラットではレポーター動物を用い各発生ステージにおける PGC を純化・回収し、遺伝子発現プロファイルを明らかにする。

研究 ラットとウサギの多能性幹細胞からの in vitro PGC 誘導

PGC 特異的レポーターを持つラット・ウサギの ES 細胞を用い、研究 の情報をもとに in vitro PGC 誘導法を確立する。

研究 ラットとウサギの in vitro PGC のインテグリティ評価と配偶子産生への応用

研究 で誘導された in vitro PGC を生体に移植して配偶子を分化誘導する。誘導された配偶子のインテグリティを機能、質の面から明らかにする。

研究 生体内および in vitro PGC の動物種横断的な比較

研究 で得られた情報を、これまでに報告のある他の種 (マウス、ブタ、サル、ヒト) と種横断的に比較して、PGC 発生および配偶子形成過程の共通性と種特異性を明らかにする。

4. 研究成果

ラットを用いた研究では、研究代表者はまず、PGC に特異的な発現を示す Prdm14 の遺伝子座に蛍光遺伝子を組み込んだ遺伝子改変ラットを新たに作製し、発生ステージごとの詳細な解析を行うことで、ラット PGC の成立・発生动態を明らかにした。ラット PGC と既報のマウスおよびヒト PGC のトランスクリプトームを用いた種間比較では、齧歯類間での保存性の高さを浮き彫りにした。また Prdm14 ノックアウト(KO) ラットでは、KO マウス同様に PGC を欠損し不妊を示すことから、Prdm14 の PGC における機能の保存性が明らかになった。一方で、特に PGC 成立時において、ラットの方が KO においてややシビアな遺伝子制御ネットワークの破綻が見られるなど、種ごとの違いも明らかになった(Kobayashi et al., Development 2020)。また Prdm14 KO ラットが PGC を欠損することを利用して、ラット ES 細胞とその胚盤胞を用いた胚盤胞補充法により、ドナー ES 細胞の効率的な germline transmission が可能になった。これにより、多重変異や人工染色体導入など複雑な遺伝子改変を加えた動物の効率的な作製、あるいはこれまで germline transmission が困難であった株のレスキューが可能となった。さらにマウス ES 細胞をドナーとすることで、ラット体内で機能的なマウス精子細胞の作出にも成功し、異種環境で配偶子インテグリティを評価する独自の実験系として確立できた (Kobayashi et al., Nat Commun 2021)。これらの知見を下地として、本研究課題の特筆すべき成果の一つとしてラットを用いて多能性幹細胞である ES 細胞から配偶子形成および個体作出に貢献できる機能的な in vitro PGC を分化誘導することに成功した (Oikawa et al., Science 2022, 図1)。特にラットではエピプラスト様細胞の誘導にマウスで用いられる平面培養ではなく立体的なスフェロイド形成が必要など培養系における違いも明らかになり、他の動物種へ応用する際に参考になることが期待される。本研究成果はマウス以外の哺乳動物で初めて多能性幹細胞から機能的な in vitro PGC が作れることを示した報告として国内外の多くのメディアにも取り上げられた。これらラットを用いた研究成果は 栗本班、小川班 と密に連携して進めた領域内の共同研究の一環として行われた。

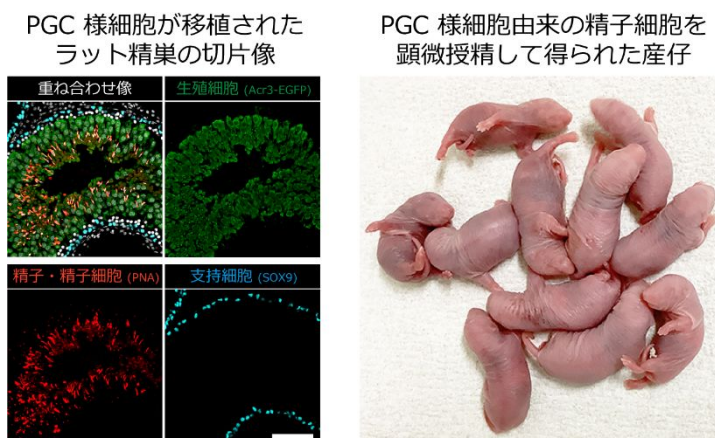


図1. ラット ES 細胞由来 in vitro PGC の機能評価

またウサギを用いた研究では、ウサギの初期胚を用いた組織学的な解析および、シングルセル RNA-seq による解析により in vivo PGC が出現する過程を詳細に明らかにした。加えて独自に開発した培養系によりこれまでの報告より安定的かつ効率的にウサギ多能性幹細胞を樹立することが可能になり、これを起点として in vitro PGC の分化誘導に成功した。この分化誘導系を用いることで、ヒトで PGC の成立に不可欠である転写因子である SOX17 の機能がウサギ PGC でも保存されており、その成立にも重要な機能を担っていることを明らかにした (Kobayashi et al., Cell Rep 2021)。初期胚発生において、卵筒型エピプラストを形成する齧歯類と異なり、ウサギはヒトと同様に円盤型のエピプラストを形成することから、倫理的にも解析が困難なヒト胚に代わるよいモデル動物となると期待される。実際に研究代表者らの報告ののちいくつかのグループからウサギ初期胚を用いた解析の有用性を示す論文が報告された (Bouchereau et al., Development 2022, Mayshar et al., Cell 2023)。また一方で、本成果で開発されたウサギの多能性幹細胞培養法がこれまで培養が困難とされてきたブタなどの家畜動物における多能性幹細胞の樹立・培養に繋がるといった予期せぬ成果ももたらした。特にブタでは多能性幹細胞が無限かつクローナル増殖が可能という初代培養細胞にはない特徴を持つことを活かし、クローン胚作製に用いることができることを示した (Kinoshita et al., Development 2021)。これらのツールは今後、in vitro gametogenesis を畜産分野へ応用するにあたり役立つと期待される。

最後に生体内、in vitro それぞれの多能性細胞と PGC について、上記で得られたラット (Kobayashi et al., Development 2020, Oikawa et al., Science 2022)、ウサギ (Kobayashi et al., Cell Rep 2021) の情報に、既報のマウス (Hayashi et al., 2011 Cell)、サル (Sasaki et al., 2016 Dev Cell)、ヒト (Tang et al., 2015 Cell)、そして領域期間内に新たに樹立に成功したブタ多能性幹細胞 (論文 5) の情報を加えて、種横断的な比較を行った。その結果、PGC 分化に係るメカニズムは卵筒型エピプラストを形成するマウス・ラットという齧歯類と、円盤型エピプラストを形成するウサギ・ブタ・サル・ヒトといった非齧歯類という2つのグループに大別され、それぞれのグループ内で多くの共通性があることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 13件／うちオープンアクセス 15件）

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Richard Albert Julien, Kobayashi Toshihiro, Inoue Azusa, Monteagudo-Sánchez Ana, Kumamoto Soichiro, Takashima Tomoya, Miura Asuka, Oikawa Mami, Miura Fumihito, Takada Shuji, Hirabayashi Masumi, Korthauer Keegan, Kurimoto Kazuki, Greenberg Maxim V. C., Lorincz Matthew, Kobayashi Hisato | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Conservation and divergence of canonical and non-canonical imprinting in murids | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Genome Biology | 6. 最初と最後の頁 1-32 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13059-023-02869-1 | 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 Tang Walfred W. C., Castillo-Venzor Aracely, Gruhn Wolfram H., Kobayashi Toshihiro, Penfold Christopher A., Morgan Michael D., Sun Dawei, Irie Naoko, Surani M. Azim | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Sequential enhancer state remodelling defines human germline competence and specification | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Nature Cell Biology | 6. 最初と最後の頁 448 ~ 460 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41556-022-00878-z | 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 Oikawa Mami, Kobayashi Hisato, Sanbo Makoto, Mizuno Naoaki, Iwatsuki Kenyu, Takashima Tomoya, Yamauchi Keiko, Yoshida Fumika, Yamamoto Takuya, Shinohara Takashi, Nakauchi Hiromitsu, Kurimoto Kazuki, Hirabayashi Masumi, Kobayashi Toshihiro | 4. 巻 376 |
| 2. 論文標題 Functional primordial germ cell-like cells from pluripotent stem cells in rats | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Science | 6. 最初と最後の頁 176 ~ 179 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/science.abl4412 | 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 Oikawa Mami, Nagae Mayuko, Mizuno Naoaki, Iwatsuki Kenyu, Yoshida Fumika, Inoue Naoko, Uenoyama Yoshihisa, Tsukamura Hiroko, Nakauchi Hiromitsu, Hirabayashi Masumi, Kobayashi Toshihiro | 4. 巻 89 |
| 2. 論文標題 Generation of Tfap2c T2A tdTomato knock in reporter rats via adeno associated virus mediated efficient gene targeting | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Reproduction and Development | 6. 最初と最後の頁 129 ~ 132 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mrd.23562 | 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, Castillo-Venzor Aracely, Penfold Chris A., Morgan Michael, Mizuno Naoaki, Tang Walfred W.C., Osada Yasuyuki, Hirao Masao, Yoshida Fumika, Sato Hideyuki, Nakauchi Hiromitsu, Hirabayashi Masumi, Surani M. Azim | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 Tracing the emergence of primordial germ cells from bilaminar disc rabbit embryos and pluripotent stem cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 109812 ~ 109812 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109812 | 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 Alberio Ramiro, Kobayashi Toshihiro, Surani M. Azim | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Conserved features of non-primate bilaminar disc embryos and the germline | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 1078 ~ 1092 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2021.03.011 | 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 Kinoshita Masaki, Kobayashi Toshihiro, Planells Benjamin, Klisch Doris, Spindlow Daniel, Masaki Hideki, Borneliv Susanne, Stirparo Giuliano Giuseppe, Matsunari Hitomi, Uchikura Ayuko, Lamas-Toranzo Ismael, Nichols Jennifer, Nakauchi Hiromitsu, Nagashima Hiroshi, Alberio Ramiro, Smith Austin | 4. 巻 148 |
| 2. 論文標題 Pluripotent stem cells related to embryonic disc exhibit common self-renewal requirements in diverse livestock species | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Development | 6. 最初と最後の頁 dev199901 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.199901 | 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 Toshihiro Kobayashi, Teppei Goto, Mami Oikawa, Makoto Sanbo, Fumika Yoshida, Reiko Terada, Naoko Niizeki, Naoyo Kajitani, Kanako Kazuki, Yasuhiro Kazuki, Shinichi Hochi, Hiromitsu Nakauchi, M Azim Surani, Masumi Hirabayashi | 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 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 183798 ~ 183798 |
| 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 Xuefei Gao, Monika Nowak-Imialek, Xi Chen, Dongsheng Chen, Doris Herrmann, Degong Ruan, Andy Chun Hang Chen, Melanie A Eckersley-Maslin, Shakil Ahmad, Yin Lau Lee, Toshihiro Kobayashi, et al | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Establishment of porcine and human expanded potential stem cells | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Nature Cell Biology | 6. 最初と最後の頁 687 ~ 699 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-019-0333-2 | 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 該当する |

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Goto Teppei, Hara Hiromasa, Sanbo Makoto, Masaki Hideki, Sato Hideyuki, Yamaguchi Tomoyuki, Hochi Shinichi, Kobayashi Toshihiro, Nakauchi Hiromitsu, Hirabayashi Masumi | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Generation of pluripotent stem cell-derived mouse kidneys in Sall1-targeted anephric rats | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 1-9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-08394-9 | 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 Yamaguchi Tomoyuki, Sato Hideyuki, Kobayashi Toshihiro, Kato-itoh Megumi, Goto Teppei, Hara Hiromasa, Mizuno Naoaki, Yanagida Ayaka, Umino Ayumi, Hamanaka Sanae, Suchy Fabian, Masaki Hideki, Ota Yasunori, Hirabayashi Masumi, Nakauchi Hiromitsu | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 An interspecies barrier to tetraploid complementation and chimera formation | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 1-10 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-33690-7 | 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 Hamanaka Sanae, Umino Ayumi, Sato Hideyuki, Hayama Tomonari, Yanagida Ayaka, Mizuno Naoaki, Kobayashi Toshihiro, Kasai Mariko, Suchy Fabian Patrik, Yamazaki Satoshi, Masaki Hideki, Yamaguchi Tomoyuki, Nakauchi Hiromitsu | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Generation of Vascular Endothelial Cells and Hematopoietic Cells by Blastocyst Complementation | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 988-997 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2018.08.015 | 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 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Oldani Graziano, Peloso Andrea, Vijgen Sandrine, Wilson Elizabeth M., Slits Florence, Gex Quentin, Morel Philippe, Delaune Vaihere, Orci Lorenzo A., Yamaguchi Tomoyuki, Kobayashi Toshihiro, Rubbia-Brandt Laura, Nakauchi Hiromitsu, Lacotte St?phanie, Toso Christian | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Chimeric liver transplantation reveals interspecific graft remodelling | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Hepatology | 6. 最初と最後の頁 1025-1036 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2018.07.008 | 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 Hackett Jamie A., Huang Yun, G?nesdogan Ufuk, Gretarsson Kristjan A., Kobayashi Toshihiro, Surani M. Azim | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Tracing the transitions from pluripotency to germ cell fate with CRISPR screening | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 1-12 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-06230-0 | 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 Cheetham Seth W., Gruhn Wolfram H., van den Ameerle Jelle, Krautz Robert, Southall Tony D., Kobayashi Toshihiro, Surani M. Azim, Brand Andrea H. | 4. 巻 145 |
| 2. 論文標題 Targeted DamID reveals differential binding of mammalian pluripotency factors | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Development | 6. 最初と最後の頁 1-11 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.170209 | 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, Surani M. Azim | 4. 巻 145 |
| 2. 論文標題 On the origin of the human germline | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Development | 6. 最初と最後の頁 1-4 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.150433 | 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 |

[学会発表] 計26件 (うち招待講演 18件 / うち国際学会 8件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Toshihiro Kobayashi |
| 2. 発表標題 Induction of functional germ cells from rat pluripotent stem cells. |
| 3. 学会等名 SSR 2023 Rising Stars in Reproductive Biology Webinar Series (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 Induction of primordial germ cells from pluripotent stem cells in non-mouse mammals |
| 3. 学会等名 第19回 幹細胞シンポジウム (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 Understanding and reconstitution of germline development in rats. |
| 3. 学会等名 東アジアシンポジウム (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 ラットにおける生殖細胞作製 -胚発生過程の利用とその試験管内再構築- |
| 3. 学会等名 第10回 実験動物科学シンポジウム (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Toshihiro Kobayashi |
| 2. 発表標題 Understanding and reconstitution of germline development in non-mouse animal models |
| 3. 学会等名 The International Symposium "Totipotency and Germ Cell Development" (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 種を越えた配偶子産生システムの in vitro 再構築 |
| 3. 学会等名 第27回日本生殖内分泌学会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 及川 真実, 平林 真澄, 小林 俊寛, 山口 智之 |
| 2. 発表標題 ラットPGCLCの精子形成を目的とした生体内移植条件の検討 |
| 3. 学会等名 第25回 異種移植研究会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Mami Oikawa, Masumi Hirabayashi, Toshihiro Kobayashi |
| 2. 発表標題 Generation of functional primordial germ cells from embryonic stem cells in rats |
| 3. 学会等名 Cellbio2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Oikawa M, Kobayashi H, Saitou H, Kurimoto K, Hirabayashi M, Kobayashi T |
| 2. 発表標題 Driving germline fate in rats via mesodermal and germ cell specifiers |
| 3. 学会等名 The International Symposium "Totipotency and Germ Cell Development" (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Iwatsuki K, Oikawa M, Kobayashi H, Kurimoto K, Hirabayashi M, Kobayashi T |
| 2. 発表標題 Evaluation of the molecular and functional characters of rat epiblast stem cells maintained in defined culture condition |
| 3. 学会等名 The International Symposium "Totipotency and Germ Cell Development" (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 及川 真実, 小林 久人, 三宝 誠, 水野 直彬, 岩月 研祐, 山内 恵子, 吉田 史香, 山本 拓也, 篠原 隆司, 中内 啓光, 栗本 一基, 平林 真澄, 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 ラット多能性幹細胞からの機能的な始原生殖細胞の分化誘導 |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岩月 研祐, 及川 真実, 小林 久人, 栗本 一基, 平林 真澄, 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 ラット Naive 型多能性幹細胞におけるゲノムインプリンティング消去回避の試み |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Toshihiro Kobayashi, Teppei Goto, Mami Oikawa, Makoto Sanbo, Yasuhiro Kazuki, Hiromitsu Nakauchi, Azim M Surani, Masumi Hirabayashi |
| 2. 発表標題 Blastocyst complementation using Prdm14-deficient rats for robust germline transmission |
| 3. 学会等名 第18回幹細胞シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 In vivo および in vitro におけるラット多能性幹細胞からの生殖細胞誘導 |
| 3. 学会等名 日本再生医療学会総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Toshihiro Kobayashi |
| 2. 発表標題 In vitro Reconstitution of Germline Development in Rats |
| 3. 学会等名 IMSUT International Joint Usage/Research Center-Young Researchers Symposium (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 ラット多能性幹細胞からの機能的な生殖細胞作製 |
| 3. 学会等名 第15回 ラットリソース・リサーチ研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 乗り越える！異種の壁 ～初期胚・生殖細胞発生からみた哺乳類間の類似点と相違点～ |
| 3. 学会等名 The 81st Scienc-ome（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 胚盤胞補充法とその遺伝子改変動物作製への応用 |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 円盤状胚盤を形成する哺乳類から樹立した多能性幹細胞とその利用 |
| 3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 Prdm14 遺伝子座に H2BVeunus をノックインしたラットにおける始原生殖細胞発生の解析 |
| 3. 学会等名 第66回 日本実験動物学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Toshihiro Kobayashi |
| 2. 発表標題 Generation of organs from pluripotent stem cells via blastocyst complementation |
| 3. 学会等名 2019 Korea-Yonsei-NIPS International Joint Symposium (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 胚発生過程を利用した目的臓器の再生 |
| 3. 学会等名 日本動物学会 第90回 大阪大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 哺乳類の生殖細胞成立機構における保存性と多様性 |
| 3. 学会等名 中部幹細胞クラブシンポジウム 2019 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Toshihiro Kobayashi |
| 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 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 多能性幹細胞とモデル動物を用いてヒト生殖細胞の起源を探る |
| 3. 学会等名 第34回 日本霊長類学会大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小林 俊寛 |
| 2. 発表標題 ヒト初期発生、とくに生殖細胞への 運命決定機構の解明に向けた複合的アプローチ |
| 3. 学会等名 第111回 日本繁殖生物学会大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

生理学研究所 遺伝子改変動物作製室 HP
<http://www.nips.ac.jp/mamtg/>
 東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 再生発生学分野 HP
<https://stemcell-imsut.org/laboratory/>
 自然科学研究機構 生理学研究所 遺伝子改変動物作製室 (平林研究室) HP
<http://www.nips.ac.jp/mamtg/>

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 |
|-------|-----------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 平林 真澄 (Hirabayashi Masumi) | | |

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 | | | |
|---------|-------------------------|---------|-----------|--|
| | | | | |
| 英国 | ケンブリッジ大学 | エクセター大学 | ノッティンガム大学 | |
| 米国 | スタンフォード大学 | | | |
| 英国 | University of Cambridge | | | |
| 英国 | ケンブリッジ大学 | ガーデン研究所 | | |