

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06452

研究課題名(和文) 精巣特異的ヒストンH3tが染色体高次構造に果たす役割の解明

研究課題名(英文) The role of testis-specific histone H3t in chromosome higher-order structure

研究代表者

上田 潤 (Ueda, Jun)

旭川医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80450394

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：多くの真核生物は、配偶子を形成する過程で減数分裂を行い、遺伝的多様性を得る。精巣に特異的に発現するヒストンであるH3tは精子形成過程に必須であり、H3tを欠損すると無精子症になる(Ueda他, Cell Reports, 2017)。本研究では、H3tの染色体での機能を明らかにすることを目的として行い、翻訳後修飾されたH3.1/H3.2よりも、H3tにより強く結合する分子を同定することに成功した(Cheng他, eLife, 2020)。また、不妊治療を行う胚培養士らと、精子頭部をリアルタイムで計測しつつ顕微授精を行うことの重要性を論じた総説を発表した(Itoi他, Zygote, 2021)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

翻訳後修飾されたH3tにより強く結合する分子を同定できたことは、エピジェネティクスの階層性を理解する上で意義は大きい。一方で、抗H3t抗体では詳細な解析が技術的に困難であることも同時に明らかとなった。また、バリエーション同士のアミノ酸配列が非常に似通っているため、質量分析でも区別できないことも判明した。これらの諸問題を解決するため、我々は新規モデルマウスの開発を行った。期間内に開発したマウスの結果を発表することはできなかったが、次に繋がる成果になったものと考えている。今後はこのマウスを用いて、精巣を用いたH3tの生化学的解析を行い、H3tの機能の本質に迫っていきけるものと考えている。

研究成果の概要(英文)：Many eukaryotes including humans, undergo meiosis during the process of gametogenesis and acquire genetic diversity. We have previously shown that testis-specific histone variant H3t is essential for spermatogenesis, and loss of H3t gene results in azoospermia (Ueda et al., Cell Reports, 2017). In this study, we aimed to clarify the function of H3t in higher-order chromosomal structure and succeeded in identifying molecules that bind more strongly to post-translationally modified H3t than that of canonical histone H3.1/H3.2 (Cheng et al., eLife, 2020). Moreover, together with embryologists working at infertility clinics, we have published a review article, discussing the importance of performing ICSI with real-time measurement of sperm head morphologies (Itoi et al., Zygote, 2021).

研究分野：生殖生物学

キーワード：精子形成 クロマチン エピジェネティクス 男性不妊症 ヒストンバリエーション ヒストン・コード

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

私たちヒトを含む多くの真核生物は、精子や卵子などの配偶子を形成する過程で減数分裂を行い、遺伝的多様性を獲得する。過去十数年の研究から、エピジェネティクス制御に関わる因子の多くが精子形成過程に重要な役割を果たすことが明らかとなってきた。とりわけ、ヒストン H3 の翻訳後修飾を行う酵素の多くは、精子形成過程の途中、特に減数分裂の中期以降で重要な役割を担っていることがマウスを用いた逆遺伝学的解析から明らかとなっている。このような中、研究代表者らは精巣に特異的に発現するヒストン H3 バリエーションである H3t が精子形成過程に必須であることが明らかとした (Ueda, *et al.*, *Cell Reports*, 2017)。すなわち、H3t 遺伝子を欠損すると無精子症となり、さらに正常な精子形成過程では H3.1/H3.2 が DNA 複製依存的に H3t に置き換わっていることを明らかにした。この結果から、当初はヒストン H3 の翻訳後修飾を行う酵素の基質は H3.1/H3.2 だと考えられていたが、精子形成過程においては H3t がこれら酵素の基質である可能性が考えられる。このことはすなわち、どのような翻訳後修飾を受けるかはヒストンバリエーションが既定している可能性を示唆しており、エピジェネティクスの階層性を理解する上で今後重要なコンセプトになってくるものと考えられる。本研究課題は、「H3t がどのようなメカニズムでゲノム中に取り込まれ、ゲノム中でどのような分子と相互作用することで染色体の高次構造や機能を制御しているのか？」を明らかにすることを目的としており、得られた知見を最終的には臨床医との共同研究を通じて男性不妊症の診断法や治療法の開発に繋げることを目標として開始した。

2. 研究の目的

過去十数年の研究から、エピジェネティクス及びクロマチン制御に関わる因子の多くが精子形成過程に重要な役割を果たすことが明らかとなってきた (Sasaki & Matsui, *Nat. Rev. Genet.*, 2008)。とりわけ、ヒストン H3 の翻訳後修飾を行う酵素の多くは、精子形成過程の途中、特に減数分裂の中期以降で重要な役割を担っていることがノックアウトマウスを用いた逆遺伝学的解析から明らかとなっている。

研究代表者らはマウスの精巣に特異的に発現する新規のヒストン H3 バリエーションである「H3t (t は testis を意味する)」を発見し、この遺伝子が精子形成過程に必須であることを、ノックアウトマウスを用いた解析から明らかとした (Ueda, *et al.*, *Cell Reports*, 2017)。即ち、H3t 遺伝子を欠損すると精巣が著しく縮小し、精子が全く形成されない無精子症を呈して、不妊となることを発見した。この結果は、様々なエピジェネティックな修飾を受けるヒストン H3 バリエーションそのものが細胞分化を決定付けていることを示している。

先述したようにヒストン H3 の翻訳後修飾を行う酵素を欠失すると減数分裂の中期以降で精子形成が止まるが、これに対して H3t 遺伝子を欠損したマウスでは、その異常が精子形成過程の極めて早い時期 (分化型精原細胞の出現時期) に生じていること、さらに正常な精子形成過程では canonical な H3 が DNA 複製依存的に H3t に置き換わっていることが明らかとなった。この結果から、当初はヒストン H3 修飾酵素の基質はカノニカルな H3 である H3.1/H3.2 だと考えられていたが、精子形成過程においては H3t がこれら酵素の基質である可能性が考えられる。このことはすなわち、どのような翻訳後修飾を受けるかはヒストンバリエーションが既定している可能性を示唆しており、エピジェネティクスの階層性を理解する上で今後重要なコンセプトになってくるものと考えられる。本研究では、H3t がどのような分子メカニズムで精子形成過程の進行を可能にしているのかを解明することを最終目的としている。とりわけ、H3t がゲノム上のどこに分布し、染色体の高次構造や機能をどのように制御しているのかを解明することを目的としている。また、H3t はヒトにも存在することから、本研究を通じてヒトの男性不妊症の原因解明にも貢献したいものと考えている。

3. 研究の方法

精子幹細胞の分化誘導実験系を用いたヒストン H3 バリエーションの ChIP-Seq 解析

これまでの解析結果から、DNA の複製依存的にヌクレオソームに取り込まれるカノニカルなヒストン H3 バリエーションである H3.1/H3.2 が、分化型の精原細胞が分裂する過程で H3t に置き換わっていることを明らかにしている。このことをさらに詳しく調べるために、分化誘導前後の精子幹細胞を用いてヒストン H3 バリエーション (H3.1、H3.3、H3t) の ChIP-Seq 解析を行った。

H3t に特異的なヒストン・コードの解明

ここ最近の研究から、ヒストンバリエーションが特定の翻訳後修飾を受けることが示唆されている。Toronto 大学の Jinrong Min 博士と基礎生物学研究所の中山潤一博士との共同研究によって、翻訳後修飾された H3.1/H3.2 よりも H3t により強く結合する分子を同定し、これらの分子が精子形成過程でどのような機能を有し、遺伝子発現制御や染色体の高次構造に関わっているかの解析を行った。

顕微授精においてヒト精子の頭部を計測することの重要性を論じた総説の執筆

胚培養士の糸井史陽博士 (当時、小牧市民病院) 産婦人科医の宮本敏伸博士 (当時、旭川医

大) 岐阜大学の日巻武裕博士らとの共同研究によって、過去に発表された生殖補助医療に関する文献の知見などをまとめて、顕微授精においてヒト精子の頭部を計測することの重要性を論じた総説の執筆を行った。

ラットの体外受精の条件検討に関する研究

体外受精は、生殖工学の分野で広く使われている確立された技術である。しかし、ラットでは体外受精の成功は難しく、また再現性も低いという問題があった。ラットでのゲノム編集実験を行うことを見据えて、ラットの IVF の条件検討を行い、最適化するための研究を行った。

4. 研究成果

精子幹細胞の分化誘導実験系を用いたヒストン H3 バリエーションの ChIP-Seq 解析

各ヒストンバリエーションが染色体上のどこに局在するのかを明らかにした(未発表)。しかし、H3t に対するモノクローナル抗体では、一部の翻訳後修飾の入った H3t のゲノム上での分布を見落としている(特定の翻訳後修飾の入った H3t を抗 H3t 抗体が認識できない)可能性があるため、より確実なデータを得るために、H3t にタグの付いたノックインマウスを作製することとした(後述)。

H3t に特異的なヒストン・コードの解明

Toronto 大学の Jinrong Min 博士ら、基礎生物学研究所の中山潤一博士ら、旭川医大の小山恭平博士らとの国際共同研究によって、エピジェネティクスと精子形成に関連した論文を発表した(Cheng, *et al.*, *eLife*, 2020)。すなわち、翻訳後修飾されたヒストン H3.1/H3.2 よりも、精巣特異的なヒストン H3t により強く結合する分子を同定し、これらの分子が精子形成過程でどのような機能を有し、遺伝子発現制御や染色体の高次構造に関わっているかを明らかにするための研究を行った。この共同研究から、ポリコームタンパク質である PHF1 と PHF19 は Tudor ドメインを介して、カノニカルなヒストン H3 である H3.1/H3.2 よりも、H3t の 27 番目のリジン残基のメチル化修飾に対してより結合能が高く、H3K27me よりも H3t.K27me に対して高い結合能を有することを構造学的に解明した(図 1)。特に、PHF1 分子については、精子形成過程の減数分裂期に発現し、パキテン期、ディプロテン期と円形精子細胞において、H3t と共局在していることが明らかとなった(図 2)。

さらに、H3t を過剰発現させた HEK293T 細胞から調製したヒストンを用いて、GST プルダウンアッセイを行い、両者の相互作用を検討したところ、PHF1 の Tudor ドメインは、ヒストン H3 および H3t をプルダウンできることが明らかとなった。アミノ酸配列が非常に似通っている関係で H3.1/H3.2 と H3t の区別はできなかったが、H3 の種類に関係なく、インプットとプルダウン試料の K27 と K36 の修飾状態を比較したところ、PHF1 の Tudor ドメインタンパク質でプルダウンした場合には H3K27me2/3 ペプチドが強く濃縮されることを見出した(図 3)。一方、H3K36me3 ペプチドは、プルダウンサンプルで顕著な濃縮は認められなかった(図 3)。したがって、PHF1 の Tudor ドメインは *in vitro* および *in vivo* でメチル化された H3tK27 に結合することができることが示唆された。しかし、その生体内での結合の意義についてはまだ答えられていないことから、今後の課題であると考えている。

なお、本実験では H3t に対するモノクロ

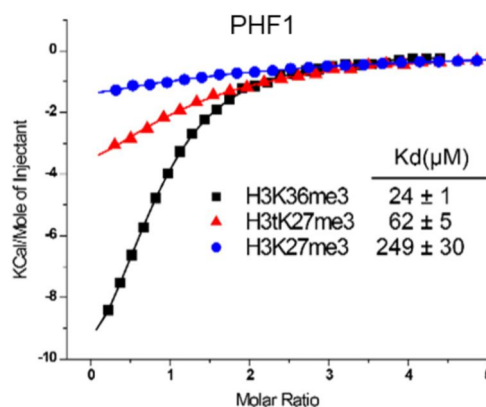


図 1. PHF1 の Tudor ドメインと H3K36me3、H3tK27me3 の相互作用の等温滴定熱量測定の結果。さらに、H3tK27me3 にも結合していた。PHF1 の Tudor ドメインの H3tK27me3 に対する結合能は、H3K36me3 に対するよりも 2 倍ほど弱く、カノニカルな H3K27me3 と比べると 5 倍ほど強いことが明らかとなった。(Cheng, *et al.*, *eLife*, 2020 より引用)

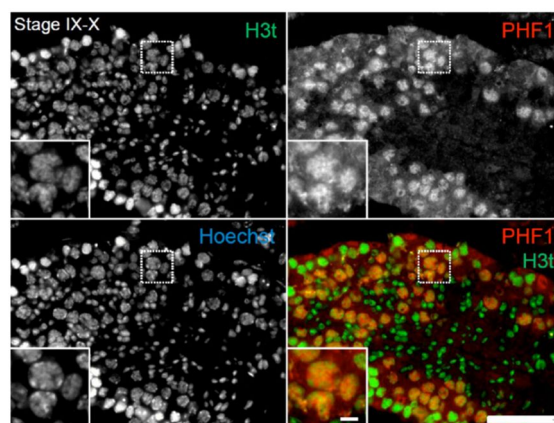


図 2. H3t (緑) および PHF1 (赤) に対する抗体による精巣切片の免疫染色画像。図では、ステージ IX-X の精細管を示し、各パネルにパキテン期の核の拡大画像を示している。精巣切片の免疫染色から、PHF1 が H3t と、減数分裂期(パキテンとディプロテン期)と円形精子細胞において共局在していることが明らかとなった。スケールバーは 100 μm を表し、拡大画像においては 10 μm を表している。(Cheng, *et al.*, *eLife*, 2020 より引用)

ーナル抗体を用いたが、抗 H3t 抗体を用いた解析では、抗原部位付近 (H3t のみに存在する 24 番目のバリン残基を認識) に翻訳後修飾を受けた H3t を認識できていないのではないかと、という疑問がどうしても付きまってしまう。また、ヒストンバリエーション同士のアミノ酸配列が非常に似通っているため、抗体以外の方法で区別できないことも以前から問題となっており、ヒストンバリエーション研究の障壁となっていた。

そこで、これらの問題を解決するために、本研究課題の最終年度の 2021 年度に、中山潤一博士と共に、精巣特異的ヒストンバリエーション H3t にタグを付けたノックインマウスの開発を「学術研究支援基盤形成・先端モデル動物支援プラットフォーム」の支援を受けて行った。

候補となるマウスを選別し、ノックインの確認とともに、H3t の発現を検討したところ、実際にタグ付き H3t を発現しているマウスを得ることに成功した。さらに、タグを付けた H3t は精巣で発現し、細胞核に局在することから、H3t の機能を保持していると考えられる。今後は、ノックインマウスをライン化して、ライン化したマウスの精巣からタグ付き H3t を精製して、H3t の翻訳後修飾などを質量分析によって解析することを予定している。また、タグに対する抗体を用いて H3t の ChIP-Seq 解析を将来的に行うことも予定している。

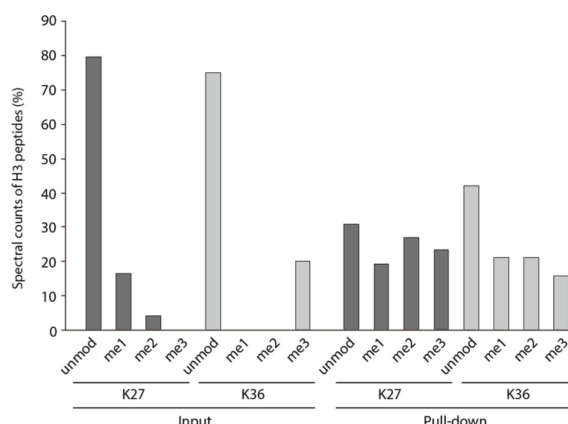


図 3 .PHF1 の Tudor ドメインを用いたプルダウンアッセイの結果。各フラクションのメチル化リジン残基のスペクトルカウントを表示している。(Cheng, *et al.*, *eLife*, 2020 より引用)

顕微授精においてヒト精子の頭部を計測することの重要性を論じた総説の執筆

研究代表者は、先行研究において、アスペクト比の高い精子または精子頭部の短径が短い精子の受精率が高いことを明らかにした (Nishikawa, *et al.*, *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2018)。ヒトの精子頭部の形状はマウスに比べて多様であることが知られている (図 3)。この理由として、マウスにおいては精原細胞中のヒストンの大部分がプロタミンに置き換わることが知られているが、ヒトの精子においては 15% ほどのヒストンが精子に残ると言われている (Hammoud, *et al.*, *Nature*, 2009)。このことから、ヒストンの残量がヒト精子の頭部の多様性に影響していることが推察される。さらに、精子頭部の形状が顕微授精を行う際の指標になり得ることを示唆していることから、不妊治療への応用が今後期待される。本総説では、近年の各国の不妊治療の状況やヒト精子を計測する数々の試みを概説しつつ、術者 (主に胚培養士) が不妊症患者から採取した配偶子を用いて顕微授精を行う際、モニターに映し出された精子の頭部をリアルタイムで計測することの重要性を提唱した。即ち、今までは術者が様々な指標 (精子の運動性や精子頭部の形状など) を基に、主観的に顕微授精に用いる精子を選択していたが (図 4) (Kruger *et al.*, *Fertil. Steril.*, 1988)、リアルタイムに精子を計測することで、より正常な精子 (受精し、胚発生するもの) を選択できる可能性があることを本総説では提唱した。不妊症患者から採取される配偶子は概して少ないことから、このようなことが臨床現場で可能となれば、治療件数の少ないクリニックに所属する術者や、経験の浅い術者であっても、より正常な精子を選択できる可能性があり、不妊治療成績の向上に繋がることが期待されるからである。将来的には、モニターに映し出された画像を基に、正常な精子を人工知能が選択 (認識) してくれるかもしれないが、まずは、画像データと治療効果を結びつけたようなレトロスペクティブな研究が行

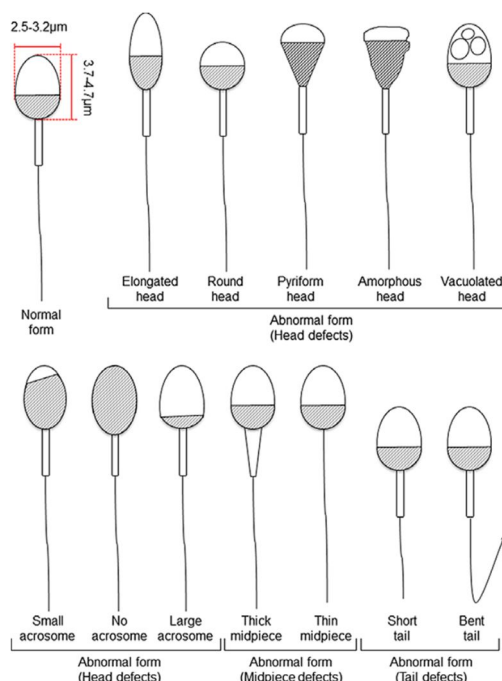


図 4 . ヒト精子の分類。Kruger の厳密な基準 (Kruger *et al.*, *Fertil. Steril.*, 1988) と WHO の基準 (World Health Organization, 2010) に基づいて、ヒトの精子の正常型と異常型を示した模式図。(Itoi, *et al.*, *Zygote*, 2021 より引用)

われていないため、このような研究を行う必要性があることも併せて提案した。

ラットの体外受精の条件検討に関する研究

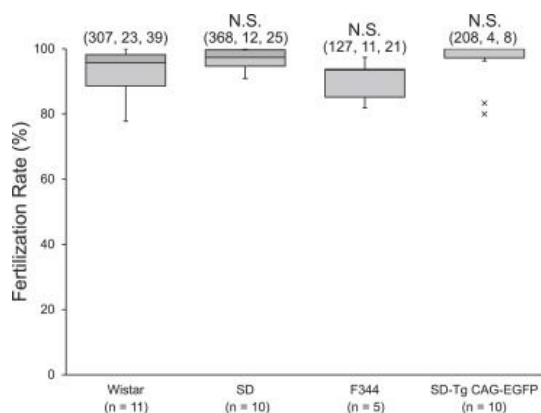


図5.他の3系統のラットにおける受精率は、Wistar ラットと同程度であった。データは箱ひげ図で示してある。N.S.は有意ではないことを表し、nは各実験で使用した雌ラットの数を示す。×記号は外れ値を示している。(Hino, *et al.*, *Theriogenology*, 2020 より引用)

先述したように、ラットの体外受精は再現性を得るのが難しいとされていたが、研究代表者は旭川医大の船越洋博士らとの共同研究によって、ラット体外受精の再現性を得るための条件について、これまで研究した内容をまとめて論文として報告した(Hino, *et al.*, *Theriogenology*, 2020)。ラット体外受精技術については1970年代から報告されてきたが、安定して高い体外受精率を得ることは難しく、技術の普及は遅れていた。船越洋博士らは以前、Wistar ラットの体外受精を成功させるための重要な課題として、卵子採取期間を3つのステップ(安楽死させた動物からの卵管採取、卵管膨大部からの卵子採取、受精までの卵子プレインキュベーション)に分け、それぞれに適した時間を特定し、受精率への影響を検討していた(Hino, *et al.*, *J. Exp. Anim. Technol.*, 2018)。今回、過排卵のWistar ラットの卵管採取と卵管からの卵子採取の時間を同じにすることで、他のラット系統でも90%以上の高い再現性で受精率が得られることを明らかにした(図5)。本

研究では、過排卵処理を施した雌ラットの採卵工程にかかる時間と安楽死処分の方法が体外受精率に影響を及ぼすことを明らかとし、ラット体外受精の再現性を高める方法を確立した。今後は、この方法で作製したラットの体外受精胚を用いて、エレクトロポレーション法によってゲノム編集ラットも作製することも予定している。

【キーワード】

精子形成過程、クロマチン、エピジェネティクス、男性不妊症、ヒストンバリエント、ヒストン・コード

【文献】(†同等貢献、*co-corresponding author)

- (1) Sasaki, H. and Matsui, Y.: *Nat. Rev. Genet.*, 9: 129-40 (2008)
- (2) Ueda, J†., Harada, A†., Urahama, T†., *et al.*: *Cell Reports*, 18: 593-600 (2017)
- (3) Nishikawa, K., Itoi, F., Nagahara, M., Jose, M., Matsunaga, A., Ueda, J., Iwamoto, T.: *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35: 251-256 (2018)
- (4) Hammoud, S.S., *et al.*: *Nature*, 460: 473-478 (2009)
- (5) Dong, C., Nakagawa, R., Oyama, K., Yamamoto, Y., Zhang, W., Dong, A., Li, Y., Yoshimura, Y., Kamiya, H., Nakayama, J.I., Ueda, J., Min, J. Structural basis for histone variant H3tK27me3 recognition by PHF1 and PHF19. *eLife*, 9, e58675 (2020)
- (6) Kruger, T.F., Acosta, A.A., Simmons, K.F., Swanson, R.J., Matta, J.F., Oehninger, S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 49, 112-7 (1988)
- (7) World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. *World Health Organization*, Geneva. (2010)
- (8) Itoi, F*. , Miyamoto, T., Himaki, T., Honnma, H., Sano, M., Ueda, J*. Importance of real-time measurement of sperm head morphology in intracytoplasmic sperm injection. *Zygote*, 30(1), 9-16 (2021)
- (9) Hino, C. *, Ueda, J. *, Funakoshi, H., Matsumoto, S. Defined oocyte collection time is critical for reproducible in vitro fertilization in rats of different strains. *Theriogenology*, 144, 146-151 (2020)
- (10) Hino, C., Shimizu, N., Nakagata, N., Funakoshi, H. Efficiency and establishment of support services of rat reproductive engineering techniques. *J. Exp. Anim. Technol.*, 53:1e8 (2018)

本研究を行うに当たり、九州大学の川恭行博士、近畿大学の山縣一夫博士、東京大学の胡桃坂仁志博士、東京工業大学の木村宏博士に多大なサポートをいただきました。この場を借りて深く感謝申し上げます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kawabata H, Ono Y, Tamamura N, Oyama K, Ueda J, Sato H, Takahashi K, Taniue K, Okada T, Fujibayashi S, Hayashi A, Goto T, Enomoto K, Konishi H, Fujiya M, Miyakawa K, Tanino M, Nishikawa Y, Koga D, Watanabe T, Maeda C, Karasaki H, Liss AS, Mizukami Y, Okumura T	4. 巻 57
2. 論文標題 Mutant GNAS limits tumor aggressiveness in established pancreatic cancer via antagonizing the KRAS-pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 208 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01846-4	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 Itoi Fumiaki, Miyamoto Toshinobu, Himaki Takehiro, Honnma Hiroyuki, Sano Miho, Ueda Jun	4. 巻 30
2. 論文標題 Importance of real-time measurement of sperm head morphology in intracytoplasmic sperm injection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Zygote	6. 最初と最後の頁 9 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0967199421000307	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 Kim Hyunsoo, Takegahara Noriko, Walsh Matthew C., Ueda Jun, Fujihara Yoshitaka, Ikawa Masahito, Choi Yongwon	4. 巻 53
2. 論文標題 Protocadherin-7 contributes to maintenance of bone homeostasis through regulation of osteoclast multinucleation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMB Reports	6. 最初と最後の頁 472 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5483/BMBRep.2020.53.9.050	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 Ogawa Kota, Noda Akiko, Ueda Jun, Ogata Takehiro, Matsuyama Rumiko, Nishizawa Yuji, Qiao Shanlou, Iwata Satoru, Ito Morihiro, Fujihara Yoshitaka, Ichihara Masatoshi, Adachi Koichi, Takaoka Yuji, Iwamoto Takashi	4. 巻 25
2. 論文標題 Forced expression of miR-143 and -145 in cardiomyocytes induces cardiomyopathy with a reductive redox shift	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular & Molecular Biology Letters	6. 最初と最後の頁 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s11658-020-00232-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 -

1. 著者名 Dong Cheng, Nakagawa Reiko, Oyama Kyohei, Yamamoto Yusuke, Zhang Weilian, Dong Aiping, Li Yanjun, Yoshimura Yuriko, Kamiya Hiroyuki, Nakayama Jun-ichi, Ueda Jun, Min Jinrong	4. 巻 9
2. 論文標題 Structural basis for histone variant H3tK27me3 recognition by PHF1 and PHF19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e58675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.58675	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 Okada T, Mizukami Y, Ono Y, Sato H, Hayashi A, Kawabata H, Koizumi K, Masuda S, Teshima S, Takahashi K, Katanuma A, Omori Y, Iwano H, Yamada M, Yokochi T, Asahara S, Kawakubo K, Kuwatani M, Sakamoto N, Enomoto K, Goto T, Sasajima J, Fujiya M, Ueda J, Matsumoto S, Taniue K, Sugitani A, Karasaki H, Okumura T	4. 巻 55
2. 論文標題 Digital PCR-based plasma cell-free DNA mutation analysis for early-stage pancreatic tumor diagnosis and surveillance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1183 ~ 1193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01724-5	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 Nagata Marino, Kosaka Akemi, Yajima Yuki, Yasuda Syunsuke, Ohara Mizuho, Ohara Kenzo, Harabuchi Shohei, Hayashi Ryusuke, Funakoshi Hiroshi, Ueda Jun, Kumai Takumi, Nagato Toshihiro, Oikawa Kensuke, Harabuchi Yasuaki, Esteban Celis, Ohkuri Takayuki, Kobayashi Hiroya	4. 巻 -
2. 論文標題 A critical role of STING-triggered tumor-migrating neutrophils for anti-tumor effect of intratumoral cGAMP treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	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) 10.1007/s00262-021-02864-0	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 Hashimoto Michihiro, Goto Ayumi, Endo Yuki, Sugimoto Masataka, Ueda Jun, Yamashita Hitoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Effects of CREG1 on Age-Associated Metabolic Phenotypes and Renal Senescence in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1276 ~ 1276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22031276	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 橋本理尋、上田潤、山下均	4. 巻 52
2. 論文標題 脂肪組織特異的CREG1-Tgマウスを利用した老化研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊「細胞」2020年10月号（北隆館）	6. 最初と最後の頁 41-45
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 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 Kitaura F, Yuno M, Fujita T, Wakana S, Ueda J, Yamagata K, Fujii H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Normal B cell development and Pax5 expression in Thy28/ThyN1-deficient mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0220199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0220199. eCollection 2019.	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 Hino C, Ueda J, Funakoshi H, Matsumoto S.	4. 巻 144
2. 論文標題 Defined oocyte collection time is critical for reproducible in vitro fertilization in rats of different strains.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Theriogenology.	6. 最初と最後の頁 146-151
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.theriogenology.2020.01.006.	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 Kim H, Takegahara N, Walsh MC, Middleton SA, Yu J, Shirakawa J, Ueda J, Fujihara Y, Ikawa M, Ishii M, Kim J, Choi Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Igsf11 regulates osteoclast differentiation through association with the scaffold protein PSD-95.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Research	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41413-019-0080-9.	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 該当する

1. 著者名 Das, S., Deka, A., Iwahori, Y., Bhuyan, M.K., Iwamoto, T., Ueda, J.	4. 巻 159
2. 論文標題 Contour-Aware Residual W-Net for Nuclei Segmentation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Procedia Computer Science	6. 最初と最後の頁 1479-1488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.procs.2019.09.318	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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Noriaki Kobayashi, Yuji Iwahori, Takashi Iwamoto, Jun Ueda, Boonserm Kijsirikul, Aili Wang.
2. 発表標題 Classification of Benign or Malignant Cell Nuclei using Nucleolus
3. 学会等名 7th International Conference on Smart Computing and Artificial Intelligence (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Iwahori, Yuya Tsukada, Takashi Iwamoto, Kenji Funahashi, Jun Ueda, M. K. Bhuyan.
2. 発表標題 Classification of Cell Nuclei using CNN Features
3. 学会等名 18th IEEE/ACIS International Conference on Computer and Information Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林典晃, 岩堀祐之, 上田潤, 岩本隆司
2. 発表標題 核小体を用いた細胞核の良性・悪性分類
3. 学会等名 SSII 2019 第25回画像センシングシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sushmita Das, Ankur Deka, Yuji Iwahori, M. K. Bhuyan, Takashi Iwamoto, Jun Ueda
2. 発表標題 Contour-Aware Residual W-Net for Nuclei Segmentation
3. 学会等名 23rd International Conference on Knowledge-Based and Intelligent Information & Engineering Systems (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田潤
2. 発表標題 精巢特異的ヒストンバリエントH3tの減数分裂進行過程での役割解明
3. 学会等名 第10回加藤記念研究助成報告交流会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日野千紘, 早川寿行, 大森壘, 千葉博信, 鮫沢俊則, 橋本理尋, 上田潤, 齊藤幸裕, 松本成史
2. 発表標題 チャタテムシ大量発生事例についての報告
3. 学会等名 第53回日本実験動物技術者協会総会 in松山
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

上田 潤 (Jun Ueda) - マイポータル - researchmap https://researchmap.jp/wiz

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
---------	---------