

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H00550

研究課題名(和文) 生命発動と器官発生・制御に関わるヒト受精胚分子機序の解明

研究課題名(英文) Elucidating the Molecular Mechanisms in Human Fertilized Embryos Governing Developmental Initiation and Organogenesis Regulation

研究代表者

阿久津 英憲 (Akutsu, Hidenori)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・生殖医療研究部・部長

研究者番号：50347225

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,600,000円

研究成果の概要(和文)：着床から個体発生へ向かう過程で、卵子型凝縮クロマチンの初期化がおこり引き続き雌雄ランダム型クロマチン凝縮がおこる。このランダム型凝縮は成体で一生涯続くことになる。X染色体不活化確立・維持機構の破綻は、胚性致死に至る重大な結果に至る。着床周辺期以降での分子機構解明をより重点的に進め、同時にヒト組織、幹細胞モデルおよびヒト受精胚による研究を進めた。in vivoおよびin vitroの実証系を構築し、女性固有のサイトジェネティクス動態の科学的エビデンスを発生と器官発生・制御の理解を深めるための重要な基盤知見を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

初期胚でのX染色体不活化プログラムを明らかにすることは、卵子の全能性獲得機構のみならず女性の健康に関わる生命動態を「女性の細胞」視点で明らかにすることである。臓器発生と成体での疾患動態に繋がるX染色体不活化動態を含め胚発生で時空間的にダイナミックに変動する機構解明をめざし研究を実施した。女性固有のサイトジェネティクス動態の科学的エビデンスを発生と器官発生・制御の理解を深めるための重要な基盤知見を得ることができた。引き続き、女性医学の様々な分野の発展に貢献していく。

研究成果の概要(英文)：During the process of progressing from implantation to organogenesis, the initial reprogramming of the oocyte-derived condensed chromatin occurs, followed by the establishment of a random, biparental chromatin condensation pattern that persists throughout the lifespan of the organism. Perturbations in the mechanisms governing the establishment and maintenance of X-chromosome inactivation can lead to catastrophic embryonic lethality. Therefore, elucidating the molecular mechanisms governing these processes during and after the peri-implantation period has been a major focus. Concurrently, studies utilizing human tissues, stem cell models, and human embryos have been undertaken. The establishment of in vivo and in vitro model systems has allowed for the acquisition of crucial scientific evidence regarding the dynamics of female-specific cytogenetics, deepening our understanding of developmental and organogenic regulation processes.

研究分野：生殖発生学、再生医学、幹細胞生物学

キーワード：X染色体 X染色体不活化 多能性幹細胞

## 1. 研究開始当初の背景

女性の細胞は X 染色体を 2 つ持つ核型であり、XY 核型と比較し XX 核型では遺伝子発現量を補正する仕組み (遺伝子量補償機構) が構築されている。この 2 つある X 染色体の片方を遺伝子発現抑制する X 染色体不活性化 (X-Chromosome Inactivation; XCI) という現象は極めて厳密に行われ、その乱れは正常な発生を大きく阻害し胚性致死にまで至る。近年、ヒトでは流産や不育症のみならず、卵巣癌、乳癌や肺癌など女性の悪性腫瘍化にも関連が示唆されている (Chaligné R and Heard E. Review in FEBS letters 2014)。XX 核型細胞特有の遺伝子量補償機構は、1961 年に Mary Lyon により X 染色体不活性化機構の仮説 (Lyon MF. Nature 1961) が提示されて以降活発に研究されているが、XCI 分子機構では未だ不明な点が多い。その主な理由は、分子機構としてユニークかつ複雑な制御機構が着床前の受精胚から獲得されてくることにある。X 染色体不活性化機構の制御を担う遺伝子は Long non-coding RNA の Xist 遺伝子であり、タンパク質をコードしない機能的な RNA として初めて見出された。X 染色体不活性化は受精卵発生過程でおこり着床周辺期までにダイナミックに変動する。申請者らは、これまで実験動物モデルを用いて、受精胚で刷込み型 (インプリンティング) Xist 遺伝子発現を制御するのは、受精胚核ヒストンタンパク質のたった一つのアミノ酸の化学的修飾により制御されることを世界で初めて明らかにしてきた。

申請者は、受精後に精子由来 X 染色体は不活性化され、一方卵子 X 染色体が優先的に働く刷込み型 XCI の仕組みがヒストン 3(H3)の 9 番目のリジン(K)にメチル基(me)が 3 つ付加されていること (H3K9me3) を世界で初めて見出した (Fukuda A, Akutsu H\*, et al. Nat Commun 2014; \*corresponding author)。受精卵での X 染色体不活性化の主体的制御が DNA メチル化ではなくヒストンコードのたった一つの特定アミノ酸に対する化学的修飾であることを示した (Nature Communication 誌の 2014 注目の論文に選定)。さらにより精緻かつダイナミックな制御機構として、卵子核では Xist 遺伝子の発現調整領域では特異的に H3K9me3 が付加され、加えて局所的にクロマチン凝縮を制御していることを明らかにした (Fukuda A, Akutsu H\*. Development 2015)。受精から着床までの短い期間で非対称的なクロマチン状態を伴うこの刷込み型 Xist 遺伝子発現パターンが乱れると着床後早期に胚性致死に陥るため、初期胚での X 染色体不活性化制御機構の理解がいかに重要であるかがわかる。X 染色体不活性化は卵子形成から着床前期までに準備され、胎盤では精子不活性化が維持される一方で、胚盤胞の内部細胞塊 (ICM) では、一旦 X 染色体不活性化が解除されニュートラルな状態 (初期化) となり着床周辺期で一生涯続く X 染色体不活性化状態 (雌雄ランダム型) が決定される。申請者らは、極めて少数の細胞でクロマチンアッセイを可能とする embryo ChIP (eChIP) 解析系を構築し、H3K9me3 が卵子側核タンパク質だけに起こることを見いだした。さらに、eChIP 解析により卵子核のクロマチン凝縮の動態と X 染色体不活性化制御が密に関係していることを見いだした (Plos Genet 2016, Scientific Reports 2015)。ここまでの成果からわかったことは、卵子成熟期でクロマチン凝縮状態だったものが、受精後非対称性のクロマチン状態となり、初期の胚盤胞期で両アリルクロマチンは一旦弛緩し “ニュートラル” な状態 (クロマチンの初期化) となる。その後、胎盤発生では非対称クロマチン状態をとるものの着床周辺期にかけ個体発生系では雌雄ランダムクロマチン凝縮のもと X 染色体のランダム不活性化が起こっていく。

申請者らは、【基盤 A (17H01588) 2017 ~ 2019 年度】において上記の成果に加え、少し発生が進んだ時点の胚盤胞期から着床期および胚発生にかけて影響する 3 つの重要な点を明らかにした。1) CRISPR/Cas9 を応用した Xist 変異機能解析から、胎盤組織では父由来 X 染色体が正常に不活性化されず X 連鎖遺伝子発現量が 2 倍になるだけでなく、驚くことにゲノム全体の遺伝子発現が異常になることを突き止めた (Sakata Y, Sado T\*. Development 2017)。X 染色体が正常に不活性化されないと、X 連鎖遺伝子の発現が単純に 2 倍になるというのではなく、ゲノム全体の遺伝子発現が異常になることが判明した。この点は、遺伝子量補償の生物学的意義を考えるうえでも重要な成果であり、X 染色体関連疾患の病態をゲノムレベル考察するのにも必要な知見である。2) 着床周辺期で起こる X 染色体ランダム不活性化が一生涯維持される仕組みについて、SMC ファミリーに属するエピジェネティック・クロマチン制御因子 SmcHD1 が不活性化状態を安定に維持するために必要なエピジェネティック修飾構築に必須であることを見いだした (Sakakibara Y, Sado T\*. Development 2018)。SMcHD1 は、ヒトでは顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの発症に関与している点からもまだ詳細が不明な病態機序解明へ向け寄与する成果である。3) X 染色体不活性化を制御する核クロマチンの凝縮-弛緩制御は多能性因子の Oct4 遺伝子が担うことを見いだした (Mitani A, Akutsu H\*, et al. Zygote 2017; Fukuda A, Akutsu H\*. Reproduction 2017)。OCT4 タンパク質の細胞質-核内移行期の 8 細胞期以降とも合致し、初期胚における X 染色体不活性化に関し、OCT4 はクロマチン凝縮から弛緩状態を導くクロマチンオープンナーとしての関与をあり、OCT4 の時空間制御と全能性獲得が関連していることを示した。本成果により、英国 Society for Reproduction and Fertility (SRF) から、第 1 回の SRF-Reproduction Prize を受賞 (対象 1 課題のみ) した。

## 2. 研究の目的

着床から個体発生へ向かう過程で、卵子型凝縮クロマチンの初期化がおこり引き続き雌雄ランダム型クロマチン凝縮がおこる。このランダム型凝縮は成体で一生続くことになる。X染色体不活化確立・維持機構の破綻は、胚性致死に至る重大な結果に至る。一方、X染色体不活化の乱れとして、父母由来ランダムな不活化でなくどちらかの由来に偏った場合 (Skewed X-Chromosome Inactivation; Skewed XCI)、先天性疾患の病態や様々な疾患に関連することが知られている (Am J Hum Genet 1996, JCI 2007)。分担研究者の深見らは、Prader-Willi 症候群、Silver-Russell 症候群、Kagami-Ogata 症候群などの片親性ダイソミー (UPD) 患者 (女性) 39名とコントロール女性 208名のゲノム、エピゲノムおよびサイトジェネティック解析から UPD 女性では高頻度に Skewed XCI がおきていることを見だし着床数日前の受精胚における数個の細胞で引き起こされることを初めて明らかにした (Yoshida T, Akutsu H, Fukami M\*. Hum Reprod 2019)。患者側の解析からヒト受精胚に起こる X染色体不活活動態が疾患の病態と大きく関係することが UPD 症例からも明らかになった。初期発生動態から健康・疾患を考えるボトムアップ的な視点と、本成果は疾患から詳細な解析をすると着床前期胚の細胞で起こっていることが病態とつながるといふトップダウン的なアプローチを明確に示すことができた。これまでの基盤研究の成果 (【基盤 A (17H01588) 2017~2019 年度】) から発展的に本申請では、着床周辺期以降での分子機構解明をより重点的に進め、同時にヒト組織、幹細胞モデルおよびヒト受精胚による研究を進める。

## 3. 研究の方法

本研究提案を確実に実行し生物学的機序を明らかにするために関連領域ですでに実績があり、申請者と共同研究体制をすでに構築している分担研究者・研究協力者とともに研究を遂行していく。X染色体不活化は、卵子、初期胚の細胞内動態が胎盤発生と成体健康状態・疾患へ明確に影響するバイオシステムとして研究できる唯一の発生モデルである。着床周辺期までに決定する X染色体不活化分子制御機構を明らかにすることは女性の細胞基本動態を理解することで多領域にわたる女性医学の進展に大きく貢献するものである。これまでの基盤研究成果をより発展的にヒト胚および疾患動態の分子機序解明へ導く研究を進める段階に来た。

「多能性転写因子とエピゲノムダイナミクス X染色体不活化の確立機構解明」(阿久津, 福田): 申請者は、Oct4 はクロマチン凝縮から弛緩状態を導くクロマチンオープナーとしての関与を明らかにし、着床期以降の成人型 X染色体不活化の確立に Oct4 の時空間制御が関連していることを報告した (Development 2015, PLoS Genetics 2016, Reproduction 2017)。さらに、Xist 遺伝子ノックアウトマウスを用い、マイクロマニピュレーション技術を応用し胚盤胞の内部細胞塊部分から原始内胚葉とエピプラストを単離した。single cell RNA-seq 解析から驚くことに、原始内胚葉細胞 (PrE) では卵子刷込み型 Xist 発現が維持されている一方でエピプラスト (EPI) ではクロマチンの初期化が起こっていた (Fukuda A, Akutsu H. FEBS Letters, in press)。Oct4 以外にも多能性転写因子を抽出することが出来た。これまで申請者は、E3 型ユビキチン化リガーゼである Rnf12 が量依存的に Xist 遺伝子を活性化し、転写因子である Rex1 と拮抗作用することを見出した (PLoS Genetics 2016)。見いだした多能性因子群と X染色体不活化に関わるこの転写因子ネットワークの関連性を明らかにしていく。

「卵子型凝縮クロマチンの初期化から成人型 X染色体不活化選択・維持の分子機構解明」(佐渡, 阿久津): 分担研究者である佐渡は、Xist 遺伝子ノックアウトマウス作製や Xist 発現を負に制御するアンチセンス遺伝子 Tsix を世界でいち早く見いだすなど X染色体不活化研究の世界的第一人者である (Sado T. Development 2001)。CRISPR/Cas9 を駆使した新たな Xist 変異解析から X染色体不活化の乱れがゲノム全体の遺伝子発現が異常になることが判明した (Development 2017)。初年度はマウスをモデルに Xist ノックアウト初期胚の RNA-seq から、遺伝子量補償の実証モデルを構築する。一方、初年度から次年度にかけては、SmcHD1 変異マウスを応用し成人型 X染色体不活化選択・維持の分子機構に関与するさらなる分子の同定 (Development 2018) と機能検証を行っていく。

「ヒト胚の成熟プロセスに関連する染色体異常の発症機構解明」(阿久津, 深見): 分担研究者である深見は、UPD 女性患者の詳細かつ膨大なゲノム・エピゲノムデータに対するベイス流統計解析を駆使して Skewed XCI の頻度が受精胚で増加し、かつモノソミーレスキューが 4 細胞期におきくことを明らかにした (Hum Reprod 2019)。初年度は、この貴重な臨床データから明らかになったヒト初期胚の染色体動態を胚発生の時間的制御機構について、疾患側の解析からアプローチしていく。愛想ダイソミー群の XCI 比率からヒト胚での XCI 確定期を決定していく。

「初期胚クロマチン動態と関連する転写因子ネットワークの機能解析」(阿久津, 高田, 中林): 既報の RNA-seq 解析と ATAC-seq 解析から 8 細胞期以前では OCT4/SOX2 はヘテロクロマチン構造をとっている (Wu J et al. Nature 2018)。従って、2 細胞~32 細胞期において経時的に single cell RNA-seq データを解析する。多能性因子の最も転写活性が高い時期を copy 数ベースで詳細に解析していく。マウス及びヒト胚データを元にして行う。そのため、申請者は、以前から研究連携体制を構築している英国 Francis Crick Institute の Kathy Niakan 博士と本申請研究計画において研究協力をとる。Niakan 博士らとの連携によりヒト受精卵における OCT4 遺伝子変異解析から、ヒト受精胚では OCT4 遺伝子が胎盤発生や着床後の胎児神経系の

発生にも関する知見 (Fogarty NME, et al. Nature 2017) をすでに教授してもらっている。初年度はさらに、安定的な初期胚 single cell RNA-seq 解析の技術開発とマウスをモデルにしたゲノム編集技術応用による受精胚機能解析技術基盤の構築を行う。分担研究者の高田は、CRISPR/Cas9 により受精卵に直接単塩基変異を導入したマウス作出を世界で最初に報告しており (Inui M, Takada S\*. Sci Reports 2014) 研究実施環境は整備されている。研究分担者の中林は、申請者らとともに新たなクロマチンアッセイ法により胎盤発生における新規機能性遺伝子 Tead4 を見いだすなど (Tomikawa J, Akutsu H, Nakabayashi K\*. Nucleic Acids Res in press) クロマチン解析から転写因子ネットワーク機能解析を行う体制が取れている。

(2021 年度以降) 項目 と は、発生モデルを応用するとともに分子遺伝学的アプローチを受精胚クロマチン構造解析に対しても進めていくため相互に密に連携していく。すでに新たに得られた PrE と EPI の RNA-seq 解析から同定し得た多能性因子についてマウスモデルで機能解析を行う。Skewed XCI と疾患の関係を解明するため、ヒトへの展開が必須であり、安定した実験系としてヒト ES 細胞を用いた候補転写因子の X 染色体不活化関連解析を行う。福田は Harvard 大学で研究実績があり、すでに所属機関 (東海大学) においてヒト ES 細胞使用研究が承認済みである。2 年目までに得た候補因子 3 年目、4 年目にはヒト受精胚でのゲノム編集研究を実施する予定である。項目 は、ゲノム編集技術を応用し X 染色体不活化に関わる因子の機能解析を行っている。項目 と の知見を統合させ生命発動と器官発生・制御に関わる X 染色体分子機序を解明していく。さらに、項目 の解析結果からも Skewed XCI の分子機序解明へ向けアプローチしていく。項目 では、貴重な臨床データからヒト初期胚へその病態の元を辿ることが出来た成果を出した。インプリンティング異常症の臨床およびサイトジェネティック解析からヒト受精胚での X 染色体不活化機序を解明していく。項目 ~ の研究テーマは項目ごとに各自進めるが研究途上から有機的に連動していく。女性固有のサイトジェネティクス動態の科学的エビデンスを受精胚から獲得し発生と器官発生・制御の理解を深める。本研究は、女性医学の生物学的な基盤知識を深め女性医学の様々な分野の発展にも大きく貢献するものである。

#### 4. 研究成果

X 染色体を 2 つ持つ female 細胞 (XX) では、遺伝子発現量補正のため一方の X 染色体の遺伝子発現が抑制される (X 染色体不活化)。ヒトでは、X 染色体不活化の乱れが流産、不育症や先天性疾患の病態、さらに成体 (女性) での乳癌などの悪性腫瘍などとも関係する。重要なことに、この X 染色体不活化は着床前期の胚盤胞期で決まった状態が一生涯維持されることにある。受精卵 ~ 着床期での X 染色体不活化プログラムを明らかにすることは、卵子の全能性獲得機構のみならず女性の健康に関わる生命動態を「女性の細胞」視点で明らかにすることである。本研究では、臓器発生と成体での疾患動態に繋がる X 染色体不活化動態を含め胚発生で時空間的にダイナミックに変動する機構解明を目指す。受精胚から獲得する女性固有のサイトジェネティクス動態を発生と器官発生・制御への理解のもとに深め、女性医学の様々な分野の発展に貢献していく。これまで、Oct4 遺伝子がクロマチン凝縮から弛緩状態を導くクロマチンオープナーとしての関与することを明らかにした。着床期以降の成人型 X 染色体不活化の確立に Oct4 の時空間制御が関連していることを報告した。Xist 遺伝子ノックアウトマウスを応用し胚盤胞の内部細胞塊部分から原始内胚葉とエピプラストを単離し、single cell RNA-seq 解析から、原始内胚葉細胞 (PrE) では卵子刷込み型 Xist 発現が維持されている一方でエピプラスト (EPI) ではクロマチンの初期化が起こっていた。Oct4 以外にも多能性転写因子を抽出することが出来た。さらに、XIST 遺伝子の疾患との関係性について、国際専門誌へ報告することができた (Sado T)。受精胚から疾患成因との流れの中で分子プログラムを解析する研究基盤が整い、その方向性の重要性を提示することも出来た。

2021 年度には、初年度に引き続き発生モデルを応用するとともに分子遺伝学的アプローチを受精胚クロマチン構造解析に対しても進めてきた。モデルの発展性として、ヒトへの展開が必須であり、安定した実験系としてヒト多能性幹細胞を用いた X 染色体不活化関連解析を実施した。試験管内での XX 核型 ES/iPS 細胞において、X 染色体不活化制御を担う XIST 遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化が逸脱した遺伝子発現を誘導することを見だし国際専門誌へ発表した。さらに、X 染色体不活化において XIST と相反する作用として着目されていた XACT 遺伝子が、ヒトでは実は X 染色体不活化に関連性がないことを初めて明らかにした。女性固有のサイトジェネティクス動態の科学的エビデンスを発生と器官発生・制御の理解を深めるための重要な基盤知見を得ることができた。22 年度以降、モデルの発展性として、ヒトへの展開が必須であり、安定した実験系としてヒト多能性幹細胞を用いた X 染色体不活化関連解析を実施した。これまで試験管内での XX 核型 ES/iPS 細胞において、X 染色体不活化制御を担う XIST 遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化が逸脱した遺伝子発現を誘導することを見いだした。さらに、X 染色体不活化において XIST と相反する作用として着目されていた XACT 遺伝子が、ヒトでは実は X 染色体不活化に関連性がないことを初めて明らかにしてきた。DNA メチル化をリセットする方法を探索するために Cas9 ノックアウトマウスを用いて DNA のメチル化状態が変化して XIST が再活性化し、最終的に X 染色体不活化が復活することを明らかにした。女性固有のサイトジェネティクス動態の科学的エビデンスを発生と器官発生・制御の理解を深めるための重要な基盤知見を得ることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Motosugi N, Sugiyama A, Okada C, Otomo A, Umezawa A, Akutsu H, Hadano S, Fukuda A.	4. 巻 2
2. 論文標題 De-erosion of X chromosome dosage compensation by the editing of XIST regulatory regions restores the differentiation potential in hPSCs.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Rep Methods	6. 最初と最後の頁 100352
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.crmeth.2022.100352.	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 Morita K, Nakamura A, Machida M, Kawasaki T, Nakanishi R, Ichida J, Iwata T, Umezawa A, Akutsu H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Efficient reprogramming of human fibroblasts using RNA reprogramming with DAPT and iDOT1L under normoxia conditions.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Regen Ther	6. 最初と最後の頁 389-397
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.reth.2022.09.002	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 Sugawara T, Kawamoto Y, Kawasaki T, Umezawa A, Akutsu H.	4. 巻 21
2. 論文標題 A single allele of the hsa-miR-302/367 cluster maintains human pluripotent stem cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Regen Ther	6. 最初と最後の頁 :37-45
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.reth.2022.05.005	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 Ichihara Saya, Nagao Koji, Sakaguchi Takehisa, Obuse Chikashi, Sado Takashi	4. 巻 149
2. 論文標題 SmcHD1 underlies the formation of H3K9me3 blocks on the inactive X chromosome in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev200864
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/dev.200864	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 Motosugi Nami, Sugiyama Akiko, Okada Chisa, Otomo Asako, Umezawa Akihiro, Akutsu Hidenori, Hadano Shinji, Fukuda Atsushi	4. 巻 2
2. 論文標題 De-erosion of X chromosome dosage compensation by the editing of XIST regulatory regions restores the differentiation potential in hPSCs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports Methods	6. 最初と最後の頁 100352 ~ 100352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crmeth.2022.100352	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 Sado Takashi	4. 巻 81
2. 論文標題 Does XIST safeguard against sex-biased human diseases?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 1598 ~ 1600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2021.03.036	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 Matsuura Ruka, Nakajima Tatsuro, Ichihara Saya, Sado Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Ectopic Splicing Disturbs the Function of Xist RNA to Establish the Stable Heterochromatin State	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 751154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.751154	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 Fukuda Atsushi, Hazelbaker Dane Z., Motosugi Nami, Hao Jin, Limone Francesco, Beccard Amanda, Mazzucato Patrizia, Messana Angelica, Okada Chisa, San Juan Irune Guerra, Qian Menglu, Umezawa Akihiro, Akutsu Hidenori, Barrett Lindy E., Eggan Kevin	4. 巻 16
2. 論文標題 De novo DNA methyltransferases DNMT3A and DNMT3B are essential for XIST silencing for erosion of dosage compensation in pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2138 ~ 2148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2021.07.015	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 Motosugi Nami, Okada Chisa, Sugiyama Akiko, Kawasaki Tomoyuki, Kimura Minoru, Shiina Takashi, Umezawa Akihiro, Akutsu Hidenori, Fukuda Atsushi	4. 巻 35
2. 論文標題 Deletion of lncRNA XACT does not change expression dosage of X-linked genes, but affects differentiation potential in hPSCs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109222 ~ 109222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109222	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 Inoue Makoto, Tanaka Yuichi, Matsushita Sakiko, Shimozaki Yuri, Ayame Hirohito, Akutsu Hidenori	4. 巻 14
2. 論文標題 Xenogeneic-Free Human Intestinal Organoids for Assessing Intestinal Nutrient Absorption	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 438 ~ 438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14030438	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 Fukami Maki, Miyado Mami	4. 巻 21
2. 論文標題 Mosaic loss of the Y chromosome and men's health	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12445	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 Igarashi Maki, Ayabe Tadayuki, Yamamoto-Hanada Kiwako, Matsubara Keiko, Sasaki Hatoko, Saito-Abe Mayako, Sato Miori, Mise Nathan, Ikegami Akihiko, Shimono Masayuki, Suga Reiko, Ohga Shouichi, Sanefuji Masafumi, Oda Masako, Mitsubuchi Hiroshi, Michikawa Takehiro, Yamazaki Shin, Nakayama Shoji, Ohya Yukihiro, Fukami Maki	4. 巻 10
2. 論文標題 Female-dominant estrogen production in healthy children before adrenarche	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Connections	6. 最初と最後の頁 1221 ~ 1226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EC-21-0134	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 Kawashima Sayaka, Hattori Atsushi, Suzuki Erina, Matsubara Keiko, Toki Machiko, Kosaki Rika, Hasegawa Yukihiro, Nakabayashi Kazuhiko, Fukami Maki, Kagami Masayo	4. 巻 13
2. 論文標題 Methylation status of genes escaping from X-chromosome inactivation in patients with X-chromosome rearrangements	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-021-01121-6	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 Tsuji-Hosokawa Atsumi, Ogawa Yuya, Tsuchiya Iku, Terao Miho, Takada Shuji	4. 巻 163
2. 論文標題 Human <i>SRY</i> Expression at the Sex-determining Period is Insufficient to Drive Testis Development in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqab217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqab217	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 Yamada M, Sato S, Ooka R, Akashi K, Nakamura A, Miyado K, Akutsu H, Tanaka M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Mitochondrial replacement by genome transfer in human oocytes: Efficacy, concerns, and legality.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol	6. 最初と最後の頁 53-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12356	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 Yamada M, Akashi K, Ooka R, Miyado K, Akutsu H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Mitochondrial Genetic Drift after Nuclear Transfer in Oocytes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 5880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21165880	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 Yoshida Tomoko, Saito Kazuki, Kawamura Toshihiro, Ishikawa Tomonori, Kato Tsuguhiko, Matsubara Keiko, Miyasaka Naoyuki, Miyado Mami, Fukami Maki	4. 巻 165
2. 論文標題 Circulating steroids and mood disorders in patients with polycystic ovary syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Steroids	6. 最初と最後の頁 108748 ~ 108748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.steroids.2020.108748	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 Igarashi Maki, Masunaga Yohei, Hasegawa Yuichi, Kinjo Kenichi, Miyado Mami, Saitsu Hiroto, Kato-Fukui Yuko, Horikawa Reiko, Okubo Yomiko, Ogata Tsutomu, Fukami Maki	4. 巻 10
2. 論文標題 Nonsense-associated altered splicing of MAP3K1 in two siblings with 46,XY disorders of sex development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74405-1	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 -

1. 著者名 Akiba Kazuhisa, Narumi Satoshi, Nishimura Riko, Kato Fukui Yuko, Takada Shuji, Hasegawa Yukihiro, Fukami Maki	4. 巻 87
2. 論文標題 SOX9 is colocalized with paraspeckle protein NONO in cultured murine sertoli cells and features structural characteristics of intrinsically disordered proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 1124 ~ 1125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mrd.23425	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 Nagasaki Keisuke, Takase Kaoru, Numakura Chikahiko, Homma Keiko, Hasegawa Tomonobu, Fukami Maki	4. 巻 35
2. 論文標題 Foetal virilisation caused by overproduction of non-aromatisable 11-oxygenated C19 steroids in maternal adrenal tumour	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 2609 ~ 2612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/humrep/deaa221	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 Hattori Atsushi、Fukami Maki	4. 巻 160
2. 論文標題 Established and Novel Mechanisms Leading to de novo Genomic Rearrangements in the Human Germline	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cytogenetic and Genome Research	6. 最初と最後の頁 167 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000507837	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 6件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 阿久津英憲
2. 発表標題 受精から捉える成育医学研究の現在地、そしてその先
3. 学会等名 第94回日本組織培養学会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿久津英憲
2. 発表標題 再生医療の医療倫理
3. 学会等名 第67回日本生殖医学会学術講演会・総会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿久津英憲
2. 発表標題 ヒト胚研究の現状と未来
3. 学会等名 日本再生医療学会総会 市民公開講座(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阿久津英憲
2. 発表標題 ヒト受精卵へのゲノム編集について理解しなければいけないこと
3. 学会等名 第62回日本卵子学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿久津英憲
2. 発表標題 ヒト多能性幹細胞におけるX染色体不活性化の破綻
3. 学会等名 第127回日本解剖学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿久津英憲
2. 発表標題 受精と幹細胞が拓く次世代産婦人科研究の展望
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	福田 篤 (Fukuda Atsushi)  (00638091)	東海大学・医学部・特任講師  (32644)	

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	中林 一彦  (Nakabayashi Kazuhiko)  (10415557)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・周産期病態研究部・室長    (82612)	
研究分担者	高田 修治  (Takada Shuji)  (20382856)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・システム発生・再生医学研究部・部長    (82612)	
研究分担者	深見 真紀  (Fukami Maki)  (40265872)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・分子内分泌研究部・部長    (82612)	
研究分担者	佐渡 敬  (Sado Takashi)  (70321601)	近畿大学・農学部・教授    (34419)	

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