

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2011～2015

課題番号：23221010

研究課題名(和文)哺乳類特異的ゲノム機能の解析

研究課題名(英文)Analyses on mammalian-specific genomic function

研究代表者

石野 史敏 (ISHINO, Fumitoshi)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：60159754

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 165,200,000円

研究成果の概要(和文)：哺乳類ゲノムの持つ機能の特殊性にジェネティクスとエピジェネティクスの両面から研究を行い、(1)レトロトランスポゾンに由来する哺乳類特異的遺伝子群である、Sirh7/Ldoc1が胎盤細胞の分化・成熟に必須な遺伝子であること、Sirh11/Zcchc16が脳の認識機能に重要な遺伝子であることを明らかにした。これらの研究を通じてレトロトランスポゾンに由来する“獲得遺伝子”が哺乳類の胎生及び脳の進化に寄与したことを示した。(2)哺乳類特異的エピジェネティクス機構であるゲノムインプリンティングのリプログラミングに能動的DNA脱メチル化反応が関係していることを世界で初めて明らかにした。

研究成果の概要(英文)：To elucidate "mammalian-specific epigenetic functions", we addressed two issues. From a viewpoint of mammalian-specific genetics, we analyzed biological functions of LTR retrotransposon-derived genes and demonstrated that Sirh7/Ldoc1 plays an essential role in differentiation and maturation of all types of placental cells, thereby contributing to the regulation of gestation and parturition in mice and also that Sirh11/Zcchc16 plays an important role in cognitive function, such as attention, impulsivity and space memory via regulation of noradrenaline levels in prefrontal cortex. From a viewpoint of mammalian-specific epigenetic, we demonstrated that active DNA demethylation mechanism plays an important role in imprinting memory erasure in primordial germ cells.

研究分野：分子生物学、分子発生学、エピジェネティクス

キーワード：レトロトランスポゾン 獲得遺伝子 哺乳類 胎盤 脳機能進化 ゲノムインプリンティング リプログラミング 能動的脱メチル化

1. 研究開始当初の背景

(1) レトロトランスポゾンに由来する DNA 配列は哺乳類ゲノムのおよそ半分を占め、ゲノム中のゴミと考えられていた。しかし、申請者らのゲノムインプリンティング研究から、LTR レトロトランスポゾンに由来する父親性発現インプリント遺伝子 *Peg10*、*Peg11/Rtl1* が胎盤形成や胎盤機能維持を介して哺乳類の個体発生に必須の機能を果たすことが示され^{1),2)}、“レトロトランスポゾン由来の獲得遺伝子の哺乳類の個体発生における機能解析”というゲノム生物学における新たな研究の方向性が示された。

(2) 哺乳類特異的エピジェネティクス機構であるゲノムインプリンティングは哺乳類の個体発生・成長・行動に重要であり、それに関わるインプリント遺伝子の機能解析及び片親性遺伝子発現機構に関して多くのことが明らかにされてきた。残された大きな課題は、インプリント記憶の消去機構、すなわち DNA 脱メチル化機構の解明及びこの機構の成立機構であった。申請者らは始原生殖細胞 (PGC) において DNA 脱メチル化が起きていることを世界で初めて発見し³⁾、能動的 DNA 脱メチル化機構の関与を示唆したが、その後、誰もその実験的証拠を示すことができず、未解決の問題となっていた。

2. 研究の目的

哺乳類ゲノムの持つ機能の特殊性をジェネティクスとエピジェネティクスの両面から迫る。具体的には (1) LTR レトロトランスポゾンに由来する哺乳類特異的遺伝子群の哺乳類の個体発生における機能、(2) 哺乳類特異的エピジェネティクス機構であるゲノムインプリンティングのリプログラミング、すなわちインプリント記憶の DNA 脱メチル化を介した消去の分子機構、これら2つの問題を解明し、哺乳類の個体発生システムの独自性とそれが成立した由来を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) Sushi-ichi レトロトランスポゾンに由来する *Peg10* および *Peg11/Rtl1* は、レトロトランスポゾンの Gag と Pol タンパク質と相同性を示すタンパク質をコードしている。この Gag と相同性の高いタンパク質をコードする可能性のある遺伝子を、マウスおよびヒトゲノムでスクリーニングし、*Peg10*、*Peg11/Rtl1* を含めて 11 個の候補遺伝子を同定した。これらの遺伝子が哺乳類の個体発生においてどのような機能をもつのか、ノックアウトマウス (KO) による網羅的な機能解析を行った。

(2) 胎児期 11 から 12 日目の PGC において、DNA 脱メチル化はモザイク状に起こる³⁾。これは PGC においては DNA 複製に伴い消去される受動的脱メチル化ではなく、能動的脱メチル

ル化機構の関与があることを示唆している。そこで、妊娠マウスに DNA 複製阻害剤、除去修復機構の阻害剤を投与し、この時期の胎児の PGC において、実際にどちらの脱メチル化機構が働いているのかを明らかにする。

4. 研究成果

(1) Sushi-ichi レトロトランスポゾンに由来する *SIRHI-11* 遺伝子 (sushi-ichi retrotransposon homologues) のほとんどは Gag の一部のみに対応する比較的小さなタンパク質をコードしている。本研究において、総ての *Sirh* 遺伝子のタンパク質部分を欠失した KO マウスを作成し、解析を進め以下のことを明らかにした。

① *Sirh7/Ldoc1* は胎盤細胞の分化・成熟に関わる機能を持つため、KO マウスの胎盤では各種胎盤細胞数の増減による 3 層構造の異常が見られる。その結果、各種胎盤細胞が産生する各種ホルモンのバランスが崩れ、母親マウスの出産遅延とそれに伴う子育て異常、離乳率の低下が確認された。次世代の生存数は、大きな進化の選択圧がかかる重要な因子であり、この遺伝子は必須な機能を持つといえる (Development 2014)。この研究では、新たな測定法の開発により、妊娠維持に重要なプロゲステロン (P4) がマウス胎盤において産生されていることを世界で初めて明らかにした。1970 年代よりその存在の有無の議論がされ、現在の教科書にも「げっ歯類では卵巣のみが P4 産生臓器であり、胎盤での産生はない」と記載されている。本研究は、このような内分泌学上の重要問題に決着をつけただけでなく、胎盤の局所的な P4 産生が、擬妊娠状態から妊娠状態への移行期に見られる血清 P4 濃度の一時的低下と合わせて起きること、すなわち、胎盤の P4 産生により胎児を母親の免疫系から守るといった新しい妊娠維持機構を明らかにした (図 1)。

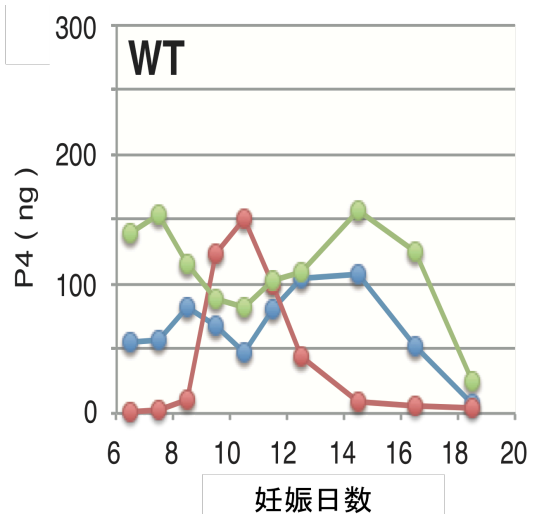


図 1 マウスの妊娠中の P4 産生
青：血清、緑：卵巣、赤：胎盤

② *Sirh11/Zcchc16* は Gag の CCHC RNA 結合ドメインを C 末に保存したタンパク質をコードし、胎児期、成体期において脳での発現が認められる。この遺伝子の KO マウスは注意力や衝動性、短期記憶などの認知能力の障害をきたすことを、様々な行動実験から明らかにし、さらにマイクロダイアリス法を用いた大脳皮質における各種モノアミン量の測定から、ノルアドレナリン/ドーパミン比が有意に低下していることを明らかにした (図 2)。このことから、*Sirh11/Zcchc16* は大脳におけるノルアドレナリン量の調節により、行動の制御に関わることを明らかにした (PLoS Genet 2015)。これは LTR レトロトランスポゾン由来の哺乳類特異的遺伝子が行動に関係する機能を持つことを明らかにした初めての例である (脊椎動物全体では *ARC* 遺伝子について 2 番目)。

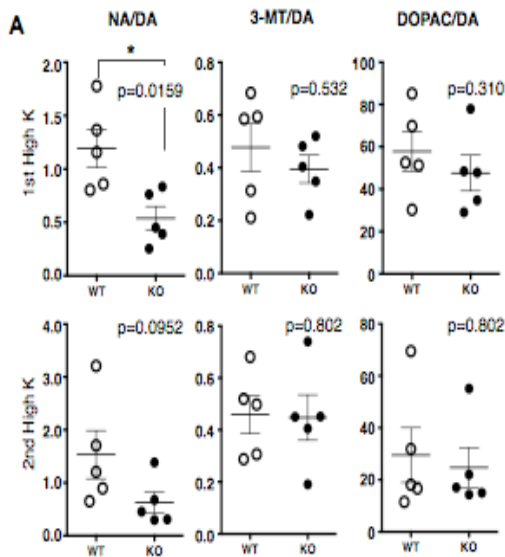


図 2 KO マウス大脳皮質での NA 量の減少
NA: ノルアドレナリン、DA: ドーパミン

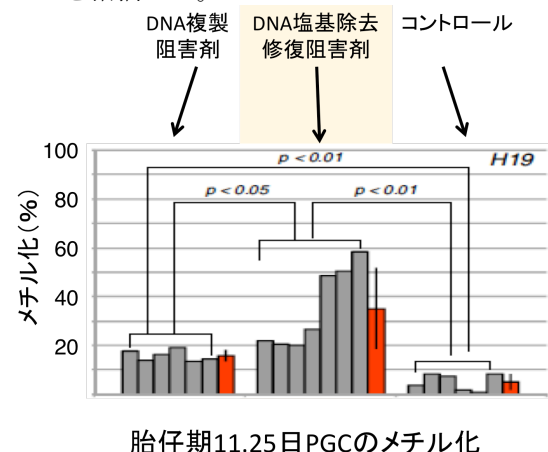
③ *Sirh3/Ldoc11* 遺伝子は *SIRH* 遺伝子群の中でも種間保存性が最も高く、重要な機能を持つことが予想された。KO マウスでは夜間行動の著しい減少がみられ、総活動量も低下した。この遺伝子も胎児期から成体期にかけて脳での発現が顕著であり、脳機能に関係していると考えている (論文準備中)。また、*Sirh8/Rgag4* の KO マウスには、精神疾患患者の示すプレパルス抑制の低下が見られるなど (論文準備中)、脳機能に関係する遺伝子が複数存在することが明らかになった。胎生と高度の脳機能は哺乳類の重要な特徴であり、これらの哺乳類特異的な獲得遺伝子がそれらの機能に関係していることは、これらの機能獲得にこれら遺伝子が関係していたことを示唆する。

④ *PEG11/RTL1* の過剰発現がヒト第 14 番染色体父親性 2 媒体症候群 (Kagami-Ogata syndrome) の主要原因であることを申請者ら

は報告していた⁴⁾。実際に、この遺伝子が胎盤の機能維持だけでなく、胎児の成長期の筋肉、脳でも重要な働きをしていることを KO マウス、過剰発現マウスの解析から明らかにした (論文準備中)。これにより、この疾患のほぼすべての症状を説明できることから、この疾患については *PEG11* 遺伝子の過剰発現抑制が有効な遺伝子治療となると考え、モデルマウスを用いてさらに検証を進めている。

これらの研究をとおして、哺乳類の進化におけるレトロトランスポゾン由来の“獲得遺伝子”の重要性を明らかにできた。これは、進化の機構に新しい概念をもたらしたものであると考えている。今回対象とした遺伝子は、ほぼすべてが真獣類特異的遺伝子であるが、胎盤形成などに必須の機能を持つ遺伝子群が、真獣類の種間で共通する機能を持つのに対し、脳で機能する遺伝子群は、哺乳類の系統や種の違いによって機能の多様化が起きている可能性も明らかにすることができた (Front Chem in press)。すなわち、これらの遺伝子群は、真獣類の成立とその後の多様化という異なる 2 つの局面で、重要な機能を果たしたと考えられる。

(2) ① PGC を体外培養すると、ゲノムインプリントの消去反応が完全に停止してしまう。そこで妊娠メスに直接、DNA 合成阻害剤や (polyADP) リボシル化酵素である PARP の阻害剤を投与し、取り出した胎児からさらに PGC を分離して DNA メチル化状態を解析するという非常に手間のかかる実験方法を構築した。しかし、この方法により世界で初めて PGC における能動的な脱メチル化反応を検出することに成功した (図 3) (Sci Rep 2014)。また、雌性生殖細胞における能動的脱メチル化が、哺乳類の個体発生にとって必須であることを指摘した。



胎仔期 11.25 日 PGC のメチル化
図 3 PGC の能動的脱メチル化反応の検出
DNA 塩基除去修復阻害剤が脱メチル化反応を阻害する。

②ゲノムインプリント制御の要は、雌雄ゲノムで DNA メチル化状態の異なる DMR (differentially methylated region) 配列で

ある。しかし異なるインプリント領域間の DMR を比較しても、DNA 配列の共通性は見られないことから、DMR が成立する機構は謎として残されていた。申請者は、レトロトランスポゾン由来の *PEG10* の挿入が、*Peg10* 遺伝子だけでなく、新たな DMR の生成とこのインプリント領域の生成に関係したことにヒントをえて⁵⁾、他の DMR についても網羅的な真獣類、有袋類、単孔類間の比較ゲノム解析を行った。その結果、DMR となる DNA 配列自体が、インプリントのない生物には存在しない、すなわち、DMR は新規挿入された DNA 配列であり、その挿入時期はほとんどの場合、当該インプリント領域の成立時期と一致することを明らかにした (Genome Biol Evol 2011, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2012)。これにより、ゲノムインプリンティングがゲノムへの外来 DNA の挿入に対する防御機構から成立したことを示唆した。

(3) 計画にはなかった新たな進展として、雌性単為発生胚、雄性単為発生胚からの半数体 ES 細胞の樹立し、さらに半数体細胞の安定な維持培養技術を完成させた (Development 2014)。半数体細胞の樹立自体は、イギリスのグループに先を越されたが、我々が独自に開発した培養技術は、この細胞株を用いて新たな遺伝子スクリーニングを行う際に大きな貢献をすると考えている (特許申請中)。

参考文献：

- 1) Ono R *et al.* Nat Genet **38**, 101 (2006).
- 2) Sekita Y *et al.* Nat Genet **40**, 234 (2008).
- 3) Lee J *et al.* Development **129**, 1807 (2002).
- 4) Kagami M and Sekita Y *et al.* Nat Genet **40**, 237 (2006).
- 5) Suzuki S *et al.* PLoS Genet **3**, e55 (2007).

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 30 件)

1. Irie M, Koga A, Kaneko-Ishino T* and Ishino F*. An LTR retrotransposon-derived gene displays lineage-specific structural and putative species-specific functional variations in eutherians. Front Chem (in press). 査読有
2. Kaneko-Ishino T and Ishino F. Mammalian-specific genomic functions: Newly acquired traits generated by genomic imprinting and LTR retrotransposon-derived genes in mammals. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. **91**(10):511-538 (2015). doi: 10.2183/pjab.91.511. 査読有
3. Irie M, Yoshikawa M, Ono R, Iwafune H, Furuse T, Yamada I, Wakana S, Yamashita Y, Abe T, Ishino F* and Kaneko-Ishino T*. Cognitive function related to the *Sirh11/Zcchc16* gene acquired from an LTR retrotransposon in eutherians. PLoS Genet **11**(9):e1005521 (2015). doi: 10.1371/journal.pgen.1005521. 査読有
4. Ono R, Ishii M, Fujihara Y, Kitazawa M, Usami T, Kaneko-Ishino T, Kanno J, Ikawa M and Ishino F. Double strand break repair by capture of retrotransposon sequences and reverse-transcribed spliced mRNA sequences in mouse zygotes. Sci Rep. **5**:12281 (2015). doi: 10.1038/srep12281. 査読有
5. Ito M, Sferruzzi-Perri A N, Edwards C A, Adalsteinsson B T, Allen S E, Loo T-H, Kitazawa M, Kaneko-Ishino T, Ishino F, Stewart C L and Ferguson-Smith A C. A trans-homologue interaction between reciprocally imprinted *miR-127* and *Rtl1* regulates placenta development. Development **142**(14), 2425-2430 (2015). doi: 10.1242/dev.121996. 査読有
6. Kagami M, Kurosawa K, Miyazaki O, Ishino F, Matsuoka K, Ogata T. Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami-Ogata syndrome). Eur J Hum Genet **23**(11), 1488-1498 (2015). doi: 10.1038/ejhg.2015.13. 査読有
7. Naruse M, Ono R, Irie M, Nakamura K, Furuse T, Hino T, Oda K, Kashimura M, Yamada I, Wakana S, Yokoyama M, Ishino F* and Kaneko-Ishino T*. *Sirh7/Ldoc1* knockout mice exhibit placental P4 overproduction and delayed parturition. Development **141**(24), 4763-4771 (2014). doi: 10.1242/dev.114520. 査読有
8. Takahashi S, Lee J, Kohda T, Matsuzawa A, Kawasumi M, Kanai-Azuma M, Kaneko-Ishino T* and Ishino F*. Induction of the G2/M transition stabilizes haploid embryonic stem cells. Development **141**(20), 3842-3847 (2014). doi: 10.1242/dev.110726. 査読有
9. Soma M, Fujihara Y, Okabe M, Ishino F and Kobayashi S. Ftx is dispensable for imprinted X-chromosome inactivation in preimplantation mouse embryos. Sci Rep. **4**:5181 (2014). doi: 10.1038/srep05181. 査読有
10. Oikawa M, Inoue K, Shiura H, Matoba S, Kamimura S, Hirose M, Mekada K, Yoshiki A, Tanaka S, Abe K, Ishino F and Ogura A. Understanding the X chromosome inactivation cycle in mice: A comprehensive view provided by nuclear transfer. Epigenetics. **9**(2), 1-8 (2014). doi: 10.4161/epi.26939. 査読有
11. Kawasaki Y, Lee J, Matsuzawa A, Kohda T, Kaneko-Ishino T and Ishino F. Active DNA demethylation is required for complete imprint erasure in primordial germ cells. Sci Rep **4**:3658 (2014). doi: 10.1038/

- srep03658. 査読有
12. Lee J, Kohda T and Ishino F. Nuclear transfer with germ cells -Germ cell cloning contributes to current understanding of genomic imprinting in mammals- In Principles of Cloning 2nd Edition (eds. Cibelli, J *et al.*), Chapter 5, Elsevier, pp.53-62 (2013). 査読有
 13. Kobayashi S, Totoki Y, Soma M, Matsumoto K, Fujihara Y, Toyoda A, Sakaki Y, Okabe M, Ishino F. Identification of an imprinted gene cluster in the X-inactivation center. PLoS One **8**(8):e71222 (2013). doi: 10.1371/journal.pone.0071222. 査読有
 14. Iwasaki S, Suzuki S, Clark H, Ono R, Shaw G, Renfree M B, Kaneko-Ishino T and Ishino F. Identification of novel *PNMA-MSI* in marsupials suggests LTR retrotransposon- derived *PNMA* genes differently expanded in marsupials and eutherians. DNA Res **20**(5), 425-436 (2013). doi: 10.1093/dnares/dst020. 査読有
 15. Wakayama S, Kohda T, Obokata H, Tokoro M, Li C, Terashita Y, Mizutani E, Nguyen V T, Kishigami S, Ishino F and Wakayama T. Successful serial recloning in the mouse over multiple generations. Cell Stem Cell **12**(3), 293-297 (2013). doi: 10.1016/j.stem.2013.01.005. 査読有
 16. Kohda T and Ishino F. Embryo manipulation via assisted reproductive technology and epigenetic asymmetry in mammalian early development. In Mammalian Epigenetics in Biology and Medicine (eds. Ishino, F., Shinkai, Y. and Whitelaw, E.), Royal Society Publishing, Phillos Trans R Soc Lond B Biol Sci, **368**(1609):20120353 (2012). doi: 10.1098/rstb.2012.0353. 査読有
 17. Ishino F, Shinkai Y and Whitelaw E. Mammalian epigenetics in biology and medicine. In Mammalian Epigenetics in Biology and Medicine (eds. Ishino F, Shinkai Y and Whitelaw E), Royal Society Publishing, Phillos Trans R Soc Lond B Biol Sci, **368**(1609):20120386 (2012). doi: 10.1098/rstb.2012.0386. 査読有
 18. Renfree M B, Suzuki S and Kaneko-Ishino T. The origin and evolution of genomic imprinting in mammals. In Mammalian Epigenetics in Biology and Medicine (eds. Ishino F, Shinkai Y and Whitelaw E), Royal Society Publishing, Phillos Trans R Soc Lond B Biol Sci, **368**(1609):20120151 (2012). doi: 10.1098/rstb.2012.0151. 査読有
 19. Kaneko-Ishino T and Ishino F. Evolution of viviparity and genomic imprinting in mammals by retrotransposons. In Evolutionary Biology: Mechanisms and Trends (ed. Pontarotti P), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp.265-282 (2012). 査読無
 20. Kaneko-Ishino T and Ishino F. The role of genes domesticated from LTR retrotransposons and retroviruses in mammals. Front Microbiol **3**, 262, (2012). doi: 10.3389/fmicb.2012.00262. 査読有
 21. Kohda T, Kishigami S, Kaneko-Ishino T, Wakayama T and Ishino F. Gene expression profile normalization in cloned mice by trichostatin A treatment. Cell Reprogram **14**(1), 45-55 (2012). doi: 10.1089/cell.2011.0062. 査読有
 22. Suzuki S, Shaw G, Kaneko-Ishino T, Ishino F and Renfree M B. The evolution of mammalian genomic imprinting was accompanied by the acquisition of novel CpG islands. Genome Biol Evol **3**, 1276-1283 (2011). doi: 10.1093/gbe/evr104. 査読有
 23. Matoba S, Inoue K, Kohda T, Sugimioto M, Mizutani E, Ogonuki N, Nakamura T, Abe K, Nakano T, Ishino F* and Ogura A*. RNAi-mediated knockdown of *Xist* can rescue the impaired postimplantation development of cloned mouse embryos. Proc Natl Acad Sci U S A **108**(51), 20621-20626 (2011). doi: 10.1073/pnas.1112664108. 査読有
 24. Suzuki S, Shaw G, Kaneko-Ishino T, Ishino F and Renfree M B Characterisation of marsupial *PHLDA2* reveals eutherian specific acquisition of imprinting. BMC Evol Biol. **11**(1), 244 (2011). doi:10.1093/gbe/evr104.
 25. Kohda T, Ogonuki N, Inoue K, Furuse T, Kaneda H, Suzuki T, Kaneko-Ishino T, Wakayama T, Wakana S, Ogura A and Ishino F. Intracytoplasmic sperm injection induces transcriptome perturbation without any transgenerational effect. Biochem Biophys Res Commun **410**(2), 282-288 (2011). doi: 10.1016/j.bbrc.2011.05.133. 査読有
 26. Ono R, Kuroki Y, Naruse M, Ishii M, Iwasaki S, Toyoda A, Fujiyama A, Shaw G, Renfree M B, Kaneko-Ishino T and Ishino F. Identification of *SIRHI2*, a retrotransposon-derived gene specific to marsupial mammals. DNA Research **18**(4), 211-219 (2011). doi: 10.1093/dnares/dsr012. 査読有
- 〔学会発表〕 (計 106 件)
- ① 石野史敏 ゲノムインプリンティング研究とその発展的進化 大阪大学蛋白質研究所セミナー 2015年12月11日 (大阪大学、大阪)。
 - ② 石野史敏、金児-石野知子 LTR レトロトランスポゾン由来の獲得遺伝子の胎盤にお

ける機能 第 23 回日本胎盤学会学術集会／第 33 回日本絨毛性疾患研究会 ワークショップ「胎盤のエピジェネティクス」2015 年 11 月 5 日 (JA 共済ホール、東京)。

③ 石野史敏 ゲノムインプリンティング研究から見えてきたもの-その起源と胎生成立への関与、そしてレトロトランスポゾン由来の獲得遺伝子の発見 第 23 回日本胎盤学会学術集会／第 33 回日本絨毛性疾患研究会 ランチョンセミナー 2015 年 11 月 5 日 (JA 共済ホール、東京)

④ Fumitoshi Ishino and Tomoko Kaneko-Ishino. Mammalian evolution promoted by LTR retrotransposon-derived genes. The International Conference of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology (KSMCB) 2015, September 21-23, 2015 (Seoul, Korea).

⑤ 石野史敏 哺乳類はどのようにして誕生したのか?-ゲノム科学から見えてくる新しい進化機構- 学際生命科学コンソーシアム合同市民講演会 2014 年 10 月 11 日 (学習院大学、東京)。

⑥ Fumitoshi Ishino and Tomoko Kaneko-Ishino: Mammalian evolution promoted by LTR retrotransposon-derived genes. 1st Kyoto International Symposium on Virus-Host Coevolution, November 7, 2013 (Inamori Hall, Shiran-kaikan, Kyoto).

⑦ Fumitoshi Ishino and Tomoko Kaneko-Ishino: Mammalian evolution promoted by LTR retrotransposons. International Symposium "Evolution of non-coding DNA"- August 18-19, 2013 (Shonan Village Center, Hayama)

⑧ 石野史敏 哺乳類特異的形質の獲得-進化の中立説と自然選択説-、岡田清孝先生退職記念シンポジウム、2013 年 3 月 29 日 (岡崎コンファレンスホール、岡崎)

⑨ Fumitoshi Ishino and Tomoko Kaneko-Ishino: Evolution of mammalian viviparity and placentation by exaptation of LTR retrotransposons. CDB Symposium 2013 -The Making of a Vertebrate- March 4-6, 2013 (RIKEN CDB, Kobe).

⑩ Fumitoshi Ishino: Evolution of Genomic Imprinting, Viviparity and Placentation in Mammals Suggest Critical Contribution of LTR-Retrotransposons and/or Exogenous DNAs, Quantitative Evolutionary and Comparative Genomics 2012, August 6-10, 2012 (Okinawa Inst Sci Tech, Okinawa, Japan).

⑪ Fumitoshi Ishino: Functions of mammaian-specific *SIRH* family genes -LTR retrotransposon-derived genes in mammalian reproduction system-, Fujihara Seminar 2012, A New Horizon of Retroposon Research, July 31-August 3, 2012 (Shiran-Kaikan, Kyoto, Japan).

⑫ Fumitoshi Ishino, Ryuichi Ono, Sunsuke Suzuki, Yoichi Sekita, Mie Naruse, Takashi Kohda and Tomoko Kaneko-Ishino. Contribution

of Retrotransposons to Evolution of Genomic Imprinting and Placentation in Mammals. The 8th Okazaki Biology Conference "Speciation and Adaptation II - Environment and Epigenetics -" March 18-23 (Okazaki, Aichi).

⑬ Fumitoshi Ishino. Retrotransposon-derived genes in mammalian development and evolution. From Early Universe to Evolution of Life, Germany-Japan Round Table, December 1-3, 2011, Heidelberg University, Germany.

⑭ Fumitoshi Ishino, Ryuichi Ono, Sunsuke Suzuki, Yoichi Sekita, Mie Naruse, Takashi Kohda and Tomoko Kaneko-Ishino. Role of retrotransposons in mammalian evolution -Domesticated genes for mammalian-specific functions-, US-Japan Conference: Inflammation, Diabetes and Cancer, August 4, 2011, Beckman Research Institute of City of Hope, California, USA.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 1 倍体胚性幹細胞の培養方法
発明者: 石野史敏、李知英、高橋沙央里
権利者: 東京医科歯科大学
種類: 特許権
番号: 特願 2014-073464
出願年月日: 平成 26 年 3 月 31 日
国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等:

<http://www.tmd.ac.jp/mri/epgn/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石野 史敏 (ISHINO, Fumitoshi)
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
研究者番号: 60159754

(2) 研究分担者

金児-石野 知子 (KANEKO-ISHINO, Tomoko)
東海大学・健康科学部・教授
研究者番号: 20221757

(3) 連携研究者

幸田 尚 (KOHDA, Takashi)
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授
研究者番号: 60211893

(4) 連携研究者

小野 竜一 (ONO, Ryuichi)
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教
研究者番号: 10401358