

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：63904

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25251034

研究課題名(和文)配偶子形成初期過程の機構解析

研究課題名(英文)Analyses of Mechanisms in Early Gametogenesis

研究代表者

田中 実(TANAKA, Minoru)

基礎生物学研究所・生殖遺伝学研究室・准教授

研究者番号：80202175

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,700,000円

研究成果の概要(和文)：生殖細胞初期配偶子形成の分子機構をゼブラフィッシュとメダカの変異体の原因遺伝子同定、表現型解析、遺伝子発現プロファイル解析を通じて解析した。その結果、世界で初めて生殖細胞が卵になるか精子になるかを決定する生殖細胞の性のスイッチ遺伝子の同定に成功した。また減数分裂コミットに関わる因子を解析し、生殖細胞内の機能の場の特定に至りつつある。そしてそこで RNA プロセッシングが初期配偶子形成の背後で働いている分子機構であることを見出した。さらに、異常生殖腺や致死性変異体の解析を目的とした系の開発を行い、全精子形成過程と初期の卵形成過程の培養と皮下での配偶子形成が可能となった。

研究成果の概要(英文)：For the first time in vertebrates, we have identified a switch gene for sexual fate decision in germ cells using medaka. We are also revealing the intracellular locations in the germ cells where the mechanisms regulating sexual fate decision, commitment to meiosis and cystic division, are functioning in early gametogenesis in zebrafish. Our results suggest that RNA processing is deeply involved in these mechanisms. Our studies have successfully developed culturing system of testis and ovary where spermatogenesis is completely recapitulated and early oogenesis proceeds. Our development of transplantation system also allows generation of spermatogenesis subcutaneously.

研究分野：生殖生物学

キーワード：gametogenesis medaka zebrafish meiosis sex determination

### 1. 研究開始当初の背景

配偶子形成の初期過程では減数分裂の「開始決定」と配偶子「数」の調節が行われるが、これらの重要な現象の解析はほとんど手がつけられていない。また幹細胞特性をもつとされる卵原細胞もしくは精原細胞は性的に未分化であることが実験的に示されているが、それでは生殖細胞の性、すなわち生殖細胞が卵になるか精子になるかの運命決定がどのようになされているかは全く明らかでない。またこの初期過程では生殖細胞が制御され、特徴的なシスト分裂を行うことで急激にその数を増して減数分裂に入るが、その詳細も明らかでない。

メダカ卵巣では生殖幹細胞が存在し、最大5回連続したシスト分裂で32生殖細胞を生み出すこと、またこのシスト分裂中に生殖細胞がアポトーシスによって一定数除去されることが判明した。申請者らはシスト分裂の観察が容易な小型魚類の特徴を活かし、配偶子形成異常を示す突然変異体を単離しつつある。そこで本計画ではこれら配偶子形成の初期機構を、既存の解析系に加えてさまざまな系を開発しながら明らかにすることを目的とする。

### 2. 研究の目的

配偶子形成初期のシスト分裂過程で行われる重要な制御、「増殖」と減数分裂「開始」、さらには卵になるか精子になるかの運命決定の分子機構について迫る。

そのために変異体の原因遺伝子探索を行い、これらの機構に関わる遺伝子を同定する。また、培養系解析やトランスジェニックなどを用いた生体内解析、遺伝子網羅的発現解析を組み合わせ、変異体の遺伝子機能解析を主軸に配偶子形成初期の分子機構解明を進める。

### 3. 研究の方法

突然変異体原因遺伝子探索によって新たな制御因子を同定する。一方で、生殖幹細胞、シスト分裂時の生殖細胞と体細胞から遺伝子発現プロファイル解析を得て、配偶子形成初期の分化段階ごとの遺伝子発現と雌雄別の遺伝子発現の基本情報を得る。この基本情報をもとに生殖細胞初期に関わる遺伝子を特定する。

特定された遺伝子の変異体を作製し、遺伝子の機能を、表現型解析、キメラ解析、さらに培養型を用いた解析により明らかにする。

シスト分裂と減数分裂開始に関わると予期される因子 *Moto* については、相互作用する因子を免疫共沈降法で同定しつつ、培養系解析や変異体作製を通じて機能を明らかにする。

致死性の変異体での配偶子形成初期過程を解析する手段として、培養系と移植系の開発を進める。移植系では生殖細胞の移植技術を小型魚類で進めるとともに、免疫不全変異

体 *rag1* に移植を行い、その状態を解析する。

### 4. 研究成果

本研究の結果、(1) 配偶子形成初期に生殖細胞の性決定が行われることが、分子機構から初めて明らかにされ、(2) 減数分裂のコミットに関与する因子の同定にまで至った。また(3) シスト分裂に関わる遺伝子の同定がすすみ、これらの3つの機構間の相互作用と、生殖細胞反応の場が特定されようとしている。(4) さらに配偶子形成初期の解析を可能とする移植系と培養系が確立された。

(1) 生殖幹細胞からシスト分裂細胞の遺伝子発現プロファイルを詳細に解析することにより、初期配偶子形成の生殖細胞の遺伝子発現に雌雄差があることが発見された。すなわち、この最初期に生殖細胞の性の制御が行われていることが期待された。この発現差のある遺伝子 *foxl3* の変異体を作製し、その表現型をキメラ解析を用いて調べたところ、*foxl3* は生殖細胞の中で精子分化開始を抑制している性のスイッチ遺伝子であることが明らかとなった。変異体の雌では卵巣が作られるが、その中は精子で満たされる。この卵巣内の精子を用いて人工授精を行ったところ、精子は稔性のある機能的な精子であり、稔性のある次世代を得ることができた。

生殖細胞の性、つまりどのように卵か精子になるかの分子機構については諸説あったが、この結果は、脊椎動物として世界で初めて、生殖細胞内に性決定機構というものがあることを明確に示す結果となった。そして卵巣内でも機能的な精子が産生されうるという驚くべき結果を示している。

このことは卵巣という生殖器官は適切なタイミングで卵の成長と成熟を制御するだけでなく、性的に未分化な生殖細胞の性を雌へ(卵形成へ)と決定しつつづけている「生殖細胞の性決定器官」であるというまったく新たな見方を提示している。

(2) 本研究はさらに、配偶子形成初期の生殖細胞の詳細な動態を明らかにし、マーカー遺伝子の利用を可能とすることになった。その結果、フォワードジェネティクスで単離されていた変異体の原因遺伝子 *moto* が、減数分裂開始に関わるということが明らかとなった。*moto* 変異体の解析では、*in situ* ハイブリダイゼーションにより、この遺伝子がシスト分裂前の未分化な卵原細胞、精原細胞から減数分裂まで発現していることが判明した。免疫染色によりこの蛋白質が生殖顆粒構成要素の *Vasa* や *Zivi* と共局在すること、免疫沈降により *Vasa* と直接結合していることが示された。そこで、変異体の精巣において piRNA 産生を調べたところ、野生型と大きな差は認められなかった。*Moto* は別の RNA 制御に働いているものと推測される。現在、このタンパクに結合する RNA の網羅的な解析を進めている。

さらにこのRNA processing に関わる遺伝子が性の制御に関与することが、この遺伝子の変異体解析により明らかとなりつつある。実際、減数分裂コミットの変異体*moto*ではこの遺伝子の細胞内の局在が変化することが示され、この局在が配偶子形成初期の生殖細胞の反応の場であると目されつつある。このことは減数分裂コミットと生殖細胞の性決定がRNA processing という分子機構を介して制御されている可能性を強く示唆している。

(3) シスト分裂回数が減少する変異体では、減数分裂マーカーが初期の精原細胞で発現し始めることを見出しており、シスト分裂と減数分裂コミットとの関連が強く示唆される。この変異体は現在近交系と交配後、変異体と野生型を単離しゲノム抽出を終え、ラフマッピングを進めている段階である。

(4) 異常生殖腺や致死性変異体の解析を目的として移植系の開発を行った。そのためにゼブラフィッシュとメダカで免疫不全*rag1*変異体をホストとして移植実験を行った。ゼブラフィッシュでは、肥大化精巣を断片化し、腹側部の皮下に移植した。その結果、移植断片が維持され再肥大化することがわかり、機能的精子が形成されることが見出された。

さらにこの肥大化精巣を用いて精原幹細胞の培養を進めたところ、DMEM培地とヘパリン、骨形成因子(BMP)の阻害剤が精原幹細胞の増殖に効果があることを見つけた。続いて、この培養精原幹細胞の分化誘導を進め、セルトリ細胞株をフィーダーとすることで機能的精子まで分化させることに動物で初めて成功した。一方、正常精巣組織の細胞を同様の条件で培養したところ、精原幹細胞培養条件においても分化する細胞が認められた。このことから、精原幹細胞の培養には上記の培養液組成に加えて分化誘導しない精巣体細胞要素が必要であることが明らかとなった。

またメダカでは生殖細胞をFACSで単離して幼魚の腹腔内に移植し、成熟生殖腺にドナー由来の生殖細胞が増殖させることが可能となった。また卵巣の生殖細胞培養系を確立しつつあり、その維持が可能となった。

培養系では種々の実験操作が容易であるため、低酸素の影響を調べたところ、精原幹細胞から精子への分化が効率的に起こることを発見した。生殖系幹細胞からシスト分裂、減数分裂の過程を再現する細胞培養方法を確立でき、それらの過程で働く分子をライブイメージング等により解析することが可能となった。

##### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計19件)

1. Nishimura, T. Nakamura, S. and Tanaka, M.

- A structurally and functionally common unit in testes and ovaries of medaka (*Oryzias latipes*), a teleost fish. **Sex. Dev.** (2016) In press. (査読有) (Invited Review)
2. Nishimura, T. and Tanaka, M. The mechanism of germline sex determination in vertebrates **Biol. Reprod.** (2016) In press. (査読有) (Invited Review)
3. Kawasaki, T., Siegfried, K. R., Sakai, N. Differentiation of spermatogonial stem cells to functional sperm in culture. **Development** (2016) 143, 566-574. Doi:10.1242/dev.129643 (査読有)
4. 西村俊哉、田中実「精子になるか、卵になるか」を決める仕組みの発見. 臨床免疫・アレルギー科 (2016) 65(2) 2月号 (査読無)
5. Nishimura, T., Sato, T., Yamamoto, Y., Watakabe, I., Ohkawa, Y., Suyama, M., Kobayashi, S. and Tanaka, M. *foxl3* is a germ cell-intrinsic factor involved in sperm-egg fate decision in medaka. **Science** (2015) 349, 328-331. **Faculty of 1000Prime "Exceptional"** DOI:10.1126/science.aaa2657 (査読有)
6. Nishimura, T., Herpin, A., Kimura, T., Hara, I., Kawasaki, T., Nakamura, S., Yamamoto, Y., Saito, T.L., Yoshimura, J., Morishita, S., Tsukahara, T., Kobayashi, S., Naruse, K., Shigenobu, S., Sakai, N., Schartl, M. and Tanaka, M. Analysis of a novel gene, *Sdgc*, reveals sex chromosome-dependent differences of medaka germ cells prior to gonad formation. **Development** (2014) 141, 3363-3369. doi: 10.1242/dev.106864 (査読有)
7. Okuyama, T., Yokoi, S., Abe, H., Isoe, Y., Suehiro, Y., Imada, H., Tanaka, M., Kawasaki, T., Yuba, S., Taniguchi, Y., Kamei, Y., Okubo, K., Shimada, A., Naruse, K., Takeda, H., Oka, Y., Kubo, T. and Takeuchi, H. A neural mechanism underlying mating preferences for familiar individuals in medaka fish. **Science** (2014) 343, 91-94. DOI: 10.1126/science.1244724 (査読有)
8. Nishimura, T. and Tanaka, M. Gonadal development in fish **Sex. Dev.** (2014) 8, 252-261. Doi:10.1159/000364924 (査読有) (Invited Review)
9. Saito, K., Sakai, C., Kawasaki, T., Sakai, N. Telomere distribution pattern and synapsis initiation during spermatogenesis in zebrafish. **Dev. Dyn.** (2014) 243, 1448-1456. doi:10.1002/DVDY.24166 (査読有)
10. Shinya, M., Kobayashi, K., Masuda, A., Tokumoto, M., Ozaki, Y., Saito, K., Kawasaki, T., Sado, Y., Sakai, N. Properties of gene knockdown system by vector-based siRNA in zebrafish. **Dev. Growth Differ.** (2013) 55, 755-765. doi: 10.1111/dgd.12091 (査読有)

11. Herpin, A., Adolphi, M.C., Nicol, B., Hinzmann, M., Schmidt, C., Klughammer, J., Engel, M., **Tanaka, M.**, Guiguen, Y. and Scharlt, M. Divergent expression regulation of gonad development genes in medaka shows incomplete conservation of the downstream regulatory network of vertebrate sex determination. **Mol. Biol. Evol.** (2013) 30, 2328-2346. doi:10.1093/molbev/mst130 (査読有)
12. Capel, B. and **Tanaka, M.** Forward to the Special Issue on Sex Determination. **Dev. Dyn.** (2013) 242, 303-306. **Forward on the special issue of 'sex determination', edited by Capel and Tanaka.** DOI: 10.1002/dvdy.23937 (査読有)
13. Ishikawa, T., Okada, T., Ishikawa-Fujisawa, T., Todo, T., Kamei, Y., Shigenobu, S., **Tanaka, M.**, Saito, T.L., Yoshimura, J., Morishita, S., Toyoda, A., Sakaki, Y., Taniguchi, Y., Takeda, S. and Mori, K. ATF6a/b-mediated adjustment of ER chaperone levels is essential for development of the notochord in medaka fish. **Mol. Biol. Cell.** (2013) 24, 1387-1395. Doi:10.1091/mbc.E12-11-0830 (査読有)
14. Kobayashi, K., Kamei, K., Kinoshita, M., Czerny, T. and **Tanaka, M.** A heat-inducible cre/loxP gene induction system in medaka. **Genesis** (2013) 51, 59-67. doi: 10.1002/dvg.22348 (査読有)
15. **Tanaka, M.** Vertebrate female germline – the acquisition of femaleness **WIREs Dev. Biol.** (2013) doi: 10.1002/wdev.131. (査読有) (Invited Review)
16. Morohashi, K., Baba, T. and **Tanaka, M.** Steroid hormone and the development of reproductive organs. **Sex. Dev.** (2013) 7, 61-79. DOI: 10.1159/000342272 (査読有)
17. **田中実** 目で見る生殖幹細胞 - 卵巣の生殖幹細胞 **Hormone Frontier in Gynecology** (2013) 20(2), 112-118. (査読無)
18. 諸橋憲一郎、**田中実** (監修) **細胞工学** (2013) 32「性決定分化の制御システム」基礎の基礎 p.146-150. (査読無)
19. **田中実** 性決定分化と性転換の制御機構 **細胞工学**(2013) 32(2), 172-177.(査読無)

[学会発表](計36件)

#### 国際学会招待講演

1. **Tanaka, M.** “A Picture of Sex Determination” The 48<sup>th</sup> SSR Meeting (全米生殖学会) June 20, 2015 Puerto Rico (USA).
2. **Tanaka, M.** “Germline Sex Determination in Medaka” The 7th International Symposium of Vertebrate Sex Determination April 17, 2015 Kona, HI (USA).
3. **Tanaka, M.** “Mechanism of Sex

Differentiation in Fish” INRA symposium. Feb. 9, 2015 Rennes, (France).

4. **Tanaka, M.** “Germ Cells and Sex Determination” The 46<sup>th</sup> SSR Meeting July 25, 2013 Montreal, Quebec, (Canada).
5. **Sakai, N.** Culture of male germ cells: toward a germ cell-mediated gene transfer system in zebrafish. Nancy Hopkins Reunion Symposium. May 10, 2013 Cambridge, (USA).

#### 国際学会講演

6. **Tanaka, M.** ‘Eggs or Sperm – How is the fate of germ cells is determined’ The 5th International Symposium of *Oryzias* Fish 2015 Nov. 13 Mahasarakham Univ., MahaSarakham (Thailand).
7. **Tanaka, M.** ‘Nutritional Restriction Causes Sex Reversal in Medaka’ The 4th International Symposium of *Oryzias* Fish 2014 Nov. 9 Gedung IPTEK Hasanuddin University, Makassar, South Sulawesi (Indonesia).

#### 国内学会講演

8. **田中実** 「生殖細胞の性の研究」から見えてきたこと - 卵巣中でも機能的精子は作られる. 第30回 生殖・発生毒性学東京セミナー 2016年3月4日国立オリンピック記念青少年総合センター (東京都・渋谷区) (招待講演)
9. **田中実** 「生殖細胞と体細胞の性が異なると、,,」第7回泌尿器抗加齢医学研究会 2015年12月13日梅田スカイビル(大阪府・大阪市) (招待講演)
10. **酒井則良** ゼブラフィッシュ精子形成全過程をカバーする細胞培養系の確立:生殖系幹細胞の性的可塑性の解析に向けて. 日本動物学会第86回大会、2015年9月17-19日、朱鷺メッセ(新潟県・新潟市) (招待講演)
11. **田中実** 「Germ Cells and Sex Determination」The 1831<sup>st</sup> Biological Symposium 2015年7月28日国立遺伝学研究所 (静岡県・三島市) (招待講演)
12. **田中実** 「遺伝子ノックダウン法による生体機能解析」ファイザー講演会(日本小児内分泌学会主催)2015年7月11日アキバホール(東京都・千代田区) (招待講演)
13. **田中実** 市民公開シンポジウム「性の不思議-女と男」(企画・司会) 2013年12月21日(土)九州大学(福岡県・福岡市)
14. **田中実** 「生殖細胞が関与する魚類生殖腺性分化機構」第38回日本比較内分泌学会大会 2013年10月26日企画委員会主催シンポジウム - 比較生物学から見た性 (招待講演)宮崎市民プラザ(宮崎県・宮崎市)
15. **田中実** 「性決定遺伝子以外の機構によってメダカ生殖細胞が示す性差について」第

8 4 回日本動物学会大会シンポジウム  
2013 年 9 月 28 日 岡山大学(岡山県・岡  
山市)

学会発表

16. Carranza, H. and **Tanaka, M.** Reproduction : from medaka (*O. latipes*) to Paiche (*Arapaima gigas*) BMK meeting. Jan 21. 2016 Kyushu Univ. (Fukuoka・Fukuoka).
17. Kikuchi, M. and **Tanaka, M.** Role of RA-signalling in spermatogonial differentiation in medaka. BMK meeting. Jan 21. 2016 Kyushu Univ. (Fukuoka・Fukuoka).
18. 河崎敏広、**酒井則良** ゼブラフィッシュ胚および稚魚の個体移植法の確立とその応用. 日本動物学会第 86 回大会、2015 年 9 月 17 日、朱鷺メッセ(新潟県・新潟市)
19. 竹本一政、斉藤憲二、**酒井則良** 減数分裂異常を示す ENU-induced ゼブラフィッシュ変異体 *its* の解析. 日本動物学会第 86 回大会、2015 年 9 月 17 日、朱鷺メッセ(新潟県・新潟市)
20. **Sakai, N.**, Kawasaki, T. Differentiation of spermatogonial stem cells to functional sperm in culture. 48th Annual Meeting of the Society of the Study of Reproduction, 2015 June 20, San Juan, Puerto Rico (USA).
21. Nishimura, T., Sato, T., Yamamoto, Y., Watakabe, I., Ohkawa, Y., Suyama, M. and **Tanaka, M.** Sex Determination gene of medaka germ cells. BMK meeting. March 16. 2015 National Taiwan University, Taipei (Taiwan)
22. 菊地真理子、西村俊也、中村修平、**田中実** 「メダカ生殖腺における p450c17 発現細胞の発生と性差」 第 8 5 回日本動物学会大会 2014 年 9 月 11 日(木)東北大学(宮城県・仙台市)
23. 山本耕裕、斎藤大介、西村俊哉、小林久人、須山幹太、**田中実** 「精子を介して次世代へ伝わる DNA メチル化情報」 第 8 5 回日本動物学会大会 2014 年 9 月 11 日 東北大学(宮城県・仙台市)
24. 栄雄大、西村俊哉、山本耕裕、**田中実** 「メダカ性分化における栄養制限の影響」 第 8 5 回日本動物学会大会 2014 年 9 月 11 日東北大学(宮城県・仙台市)
25. **Sakai, N.**, Kawasaki, T. In vitro differentiation of spermatogonial stem cells to functional sperm in zebrafish. World Congress of Reproductive Biology. Sep. 4. 2014 Edinburgh (UK)
26. Kawasaki, T., **Sakai, N.** Maintenance and amplification of testicular tumors by subcutaneous grafting in zebrafish. World Congress of Reproductive Biology Sep. 4. 2014 Edinburgh (UK)
27. Nishimura, T., Sato, T., Yamamoto, Y., Watakabe, I., Ohkawa, Y., Suyama, M. and **Tanaka, M.** Identification of the gene for germline sex determination in medaka. World Congress of Reproductive Biology. Sep. 4 2014 Edinburgh (UK)
28. 栄雄大、西村俊也、山本耕裕、**田中実** 「メダカ生殖細胞数とエストロゲンが性分化に及ぼす影響の検証」 日本比較内分泌学会大会 2013 年 10 月 25 日宮崎市民プラザ(宮崎県・宮崎市)
29. 菊地真理子、西村俊也、中村修平、**田中実** 「トランスジェニックメダカを用いたメダカ精巢形成解析」第 8 4 回日本動物学会大会 2013 年 9 月 26 日岡山大学(岡山県・岡山市)
30. **酒井則良** Forward Genetics Approach による精子形成制御因子の解析. 日本動物学会第 84 回大会 2013 年 9 月 26 日 岡山大学(岡山県・岡山市)
31. 河崎敏広、**酒井則良** ゼブラフィッシュ精原幹細胞培養系を用いた遺伝子改変動物作成法の開発. 日本動物学会第 84 回大会、2013 年 9 月 26 日、岡山大学(岡山県・岡山市)
32. 佐藤竜一、**酒井則良**、山下正兼 p53 ノックアウトメダカ精巢由来細胞株(Mtp1)の性質. 日本動物学会第 84 回大会、2013 年 9 月 28 日、岡山大学(岡山県・岡山市)
33. Kikuchi, M. and **Tanaka, M.** BMK meeting. Study of testis formation using transgenic medaka, with emphasis on cell lineages and lobule structures. Feb. 19. 2014, Academia Sinica, Taipei (Taiwan)
34. Yamamoto, T. and **Tanaka, M.** BMK meeting. Transgenerational inheritance of sex reversal through a sperm. Feb. 21. 2014, Academia Sinica, Taipei (Taiwan)
35. Nishimura, T., Nakamura, S., Yamamoto, Y., Shigenobu, S., Kobayashi, S., Herpin, A., Schartl, M., Kawasaki, T., **Sakai, N.** and **Tanaka, M.** The sexually different characters of medaka germ cells before the formation of gonadal primordia. The 46<sup>th</sup> SSR meeting July 23. 2013, Montreal (Canada)
36. **Sakai, N.**, Saito, K., Sakai, C., Kawasaki, T., Siegfried, K.R. Isolation of *syce1* mutant zebrafish by a N-ethyl-N-nitrosourea mutagenesis screen. 46th Annual Meeting of the Society of the Study of Reproduction, July 23, 2013 Montreal, (Canada)

[図書](計 7 件)

1. **田中実** メディカル・サイエンス・インターナショナル ギルバート (S.Gilbert) 著 「発生生物学 (Developmental Biology) 第 10 版」性決定の章を翻訳 2015 年 pp.525-554.
2. **田中実** 岩波書店 雑誌「科学」特集「愛と性の科学」-「性が変わる能力」2014

- 年7月号, pp.764-768.
3. **Tanaka, M.** Springer Japan. In 'New Principles in Developmental Processes (eds: Kondoh, H. and Kuroiwa, A.)' Molecular and Cellular Bases of Sexual Flexibility in Vertebrates. (2014) pp.265-278.
  4. **酒井則良** 悠書館 遺伝子が語る生命38億年の謎(国立遺伝学研究所編)第19章 生殖系幹細胞の謎 2014年 pp.206-218.
  5. **酒井則良** 悠書館 遺伝子図鑑(国立遺伝学研究所「遺伝子図鑑」編集委員会編)第2章-6 動物の生殖細胞と体細胞、第3章-3 受精 2013年 pp.36-37, 50-51
  6. Nishimura, T. and **Tanaka, M.** Nova Biomedical. NY. In 'Sexual Plasticity and Gametogenesis in Fishes (ed: Subramanian, S)' Function of Germ Cells in Sex Differentiation (2013) pp.291-304.

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

名称: 魚体内での他家組織の継代維持法  
発明者: **酒井則良** 河崎敏広  
権利者: 大学共同利用機関法人情報・システム研究機構  
種類: 特許  
番号: 特願 2014-163587  
出願年月日: 平成 26 年 8 月 11 日  
国内外の別: 国内特許

名称: 魚類の生殖細胞の性決定方法、性判別方法、被検物質の性分化の攪乱作用の評価方法、雌雄同体の作製方法、早期成熟個体の作製方法、生殖細胞、魚類個体、配偶子、及び培養細胞  
発明者: **田中実** 西村俊哉  
権利者: 大学共同利用機関法人 自然科学研究機構  
種類: 特許  
番号: 特願 2014-241331  
出願年月日: 平成 26 年 11 月 28 日  
国内外の別: 国内特許

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等  
基礎生物学研究所 生殖遺伝学研究室(田中実) <http://www.nibb.ac.jp/reprogenetics/>

国立遺伝学研究所 小型魚類開発研究室(酒井則良)  
<https://www.nig.ac.jp/labs/FishDev/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中実 (TANAKA, Minoru)  
基礎生物学研究所・生殖遺伝学研究室・准教授

研究者番号: 80202175

(2)研究分担者

酒井則良 (SAKAI, Noriyoshi)

国立遺伝学研究所・小型魚類開発研究室・准教授

研究者番号: 50202081

(3)連携研究者

なし