慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	生殖とエクソソーム：卵成熟、受精、胚発生、着床におけるクロストーク機構の解明
Sub Title	Roles of exosomes in reproductive system
Author	浜谷, 敏生(Hamatani, Toshio) 宮戸, 健二(Miyado, Kenji) 阿久津, 英憲(Akutsu, Hidenori) 山田, 満稔(Yamada, Mitsutoshi)
Publisher	
Publication year	2020
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	マウス子宮内膜上皮細胞 (EEC) では、CD9が発情期と発情間期は基底膜側に局在し、着床期では子宮内腔側に局在し胚の着床部位に一致した。CD9欠損マウスのECCでは発情期に微絨毛が短小化し、ミトコンドリア数は有意に減少した。ECCにおけるCD9の再配置と細胞外分泌がECC膜構造に影響し、内膜の着床能を制御すると考えられた。 ヒト胚盤胞培養後培養液中のエクソソームに含まれるmiRNAについて患者同意のもと解析した。胚から分泌される8つのmiRNAを見出し、ロジスティック回帰モデル (5-fold Cross Validationで平均 Accuracy0.82) により胚の妊娠率予測が可能であった。 Tetraspanin membrane protein CD9 was localized predominantly on the basal region of uterine epithelial cells at estrus-stage mice, but relocated to the apical region upon embryo implantation. Extracellular CD9 was most detected in uterine cavity at the estrus stage. In uterine epithelial cells lacking Cd9 genes, membrane projections were shortened and the number of mitochondria was reduced. CD9 repositioning and release may affect both membrane structures and mitochondrial state in the uterus, and contribute to female fertility. miRNAs secreted via exosome from human blastocysts were profiled using RNA-seq and qRT-PCR. The spent medium in which a good-qualty blastocyst was harvested was analyzed. Some of miRNAs were significantly highly expressed in the spent media derived from blastocysts which resulted in implantation failure, compared to those in pregnancy. The embryo selection based on the detection of the specific miRNAs in spent medium may improve the pregnancy rate.
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2016～2019 課題番号：16H05475 研究分野：生殖医療
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_16H05475seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ５ 月 ２１ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2016～2019
課題番号：１６Ｈ０５４７５

研究課題名（和文）生殖とエクソソーム：卵成熟、受精、胚発生、着床におけるクロストーク機構の解明

研究課題名（英文）Roles of exosomes in reproductive system

研究代表者
浜谷　敏生（HAMATANI, TOSHIO）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：６０２６５８８２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　13,400,000円

研究成果の概要（和文）：マウス子宮内膜上皮細胞(EEC)では、CD9が発情期と発情間期は基底膜側に局在し、着床期では子宮内腔側に局在し胚の着床部位に一致した。CD9欠損マウスのECCでは発情期に微絨毛が短小化し、ミトコンドリア数は有意に減少した。ECCにおけるCD9の再配置と細胞外分泌がECC膜構造に影響し、内膜の着床能を制御すると考えられた。
ヒト胚盤胞培養後培養液中のエクソソームに含まれるmiRNAについて患者同意のもと解析した。胚から分泌される8つのmiRNAを見出し、ロジスティック回帰モデル（5-fold Cross Validationで平均 Accuracy0.82）により胚の妊娠率予測が可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
生殖医療における細胞外分泌顆粒（EMV）に関する報告は、我々の論文も含め未だ数報しかない。テトラスパニンCD9はEMVの表面に存在しEMVマーカーとなるため、本研究ではCD9に注目して子宮内膜上皮細胞からのEMV分泌機構を研究する一方、EMVを介して胚から分泌されるmiRNAにも網羅的検討を加えた。EMVの観点から内膜側と胚側の両側の着床因子を検討し、着床の分子機構におけるEMVの寄与が示唆された。これらの結果は、反復着床不全を克服するための胚の質的評価（移植胚の選択）法やEMV（e.g. 自己多血小板血漿）の子宮内投与による着床促進療法などへの臨床応用に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Tetraspanin membrane protein CD9 was localized predominantly on the basal region of uterine epithelial cells at estrus-stage mice, but relocated to the apical region upon embryo implantation. Extracellular CD9 was most detected in uterine cavity at the estrus stage. In uterine epithelial cells lacking Cd9 genes, membrane projections were shortened and the number of mitochondria was reduced. CD9 repositioning and release may affect both membrane structures and mitochondrial state in the uterus, and contribute to female fertility.
miRNAs secreted via exosome from human blastocysts were profiled using RNA-seq and qRT-PCR. The spent medium in which a good-qualty blastocyst was harvested was analyzed. Some of miRNAs were significantly highly expressed in the spent media derived from blastocysts which resulted in implantation failure, compared to those in pregnancy. The embryo selection based on the detection of the specific miRNAs in spent medium may improve the pregnancy rate.

研究分野：生殖医療

キーワード：CD9　子宮内膜　胚　細胞外分泌顆粒　エクソソーム　miRNA

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

１．研究開始当初の背景

本邦では晩婚晩産化による深刻な少子化が進み、生殖補助医療（Assisted reproductive technology: ART）の果たす役割が益々大きくなっている。しかし、ART による妊娠率改善のためには、以下の 3 つの課題の克服が必要である。(i) 母体加齢による卵子の質の低下、(ii) 胚培養環境の至適化、(iii) 良好胚を繰り返し移植しても着床に至らない反復着床不全 である。

我々はこれまでに、(i)に対して、加齢卵の遺伝子発現プロファイリング（業績 46)、加齢卵における酸化ストレスとテロメア短縮（Yamada-Fukunaga T, et al. Reprod Biol Endocrinol 2013;11:108)、卵あるいは着床前期胚に特異的に発現する転写因子の機能解明（e.g. Hmgpi は着床と胚性幹細胞樹立に重要な役割を果たす [Yamada M, et al. Hum Mol Genet 2010;19:480-93]、Zscan4 は幹細胞におけるテロメア伸長に寄与する[Falco G, et al. Dev Biol 2007;307:539-50] Zscan5b は体細胞分裂における DNA 修復に寄与する [Ogawa S, et al. Stem Cell Rep 2019;12:1366-1379] ）などに注目して研究を行ってきた。一方、(ii)の背景には、ART 児にインプリンティング異常症や一卵性双胎の頻度が高いとする報告がある。我々は着床前期胚培養に使用した後の培養液をメタボローム解析に供し、中鎖脂肪酸の取り込みと関連酵素の活性化が着床前期胚発生に重要であることを見出し、培養液の至適化と胚発生能の非侵襲的診断法への応用を試みている（Yamada M, et al. Sci Rep 2012;2:930)。このように、初期胚の遺伝子発現制御機構を研究することにより胚培養環境の至適化と胚の質の向上を目指してきたが、最近になって、着床前遺伝子スクリーニング検査（PGS）で網羅的ゲノム解析を行い異数性などの明らかな染色体構造異常が認められないと診断された胚であっても、着床率は 60%に届かないことが報告された（Capalbo A et al. Hum Reprod 2014)。これは、ヒトの場合、胚の質を向上させることができたとしても、必ずしも妊娠率を十分に向上させることはできない可能性を示唆している。

(iii)の反復着床不全については、マウス着床遅延モデルの遺伝子発現プロファイリング（着床遅延胚盤胞 [dormancy:着床能なし] vs. 着床能を回復させた胚盤胞）により胚性着床因子を明らかにする（Hamatani T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:10326-31）一方、子宮内膜側の要因として慢性炎症に注目し、子宮内腔洗浄液を用いた非侵襲的 MMP2/MMP9 検査の有用性を見出し、陽性例に対して抗炎症治療を行うことで着床率が著しく改善されることを報告した（Yoshii N, et al. Reprod Biol Endocrinol 2013;11:37)。さらに、子宮内腔液を解析したところ、子宮内膜細胞よりエクソソーム様細胞外分泌顆粒（Extra membrane vesicle: EMV）が子宮内腔へ放出され、この CD9 と VEGF を含む EMV が子宮内膜の修復に不可欠であることを世界で初めて明らかにした（Kawano N, et al. Sci Rep 2014;4:4701)。
エクソソームを含む EMV は、実際にがん細胞や免疫細胞などから放出され、テトラスパニン（CD9, CD81 など）をはじめとするタンパク質や miRNA など細胞機能を制御する分子を内包し、細胞間情報伝達に重要な役割を果たしていることが知られている（図２)。生殖細胞の分野でも、受精の過程で、卵細胞から CD9 を含む EMV が放出され、囲卵腔でそれを受け取った精子のみが卵に接着・侵入できることが研究分担者の宮戸らにより報告されている（Miyado K, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:12921-6)。

２．研究の目的

本研究では、着床前期胚あるいは子宮内膜細胞から分泌される EMV の存在と機能について検討し、胚発生あるいは着床において EMV の果たす役割を解明し、生殖医療の発展に寄与することを目的とした。

３．研究の方法

(1)子宮内膜のエクソソーム分泌機構の解明
子宮内膜上皮細胞から CD9 を含む細胞外微粒子が放出されるメカニズムを解明するため、子宮内膜上皮細胞と子宮内腔液中の CD9 の動態を解析した。
　マウス子宮内膜上皮細胞の性周期に伴う CD9 の局在変化について免疫組織染色を用いて検討した。
またマウス子宮内腔液中での CD9 の分泌量を、性周期別にイムノブロット法、ゲルろ過クロマトグラフィーにより解析した。さらに、マウス子宮内膜上皮の透過型電子顕微鏡解析より、CD9 遺伝子欠損型マウスおよび野生型マウスから採取した子宮内膜上皮細胞を比較検討した。

(2)胚盤胞培養後培養液中エクソソーム由来 miRNA の解析
2016 年 5 月～2019 年 4 月に ICSI 後の形態良好胚盤胞を全胚凍結し、融解胚移植を行った患者のうち同意を得られた 60 名を対象とした。顕微授精後に 1 個の受精卵を single step medium の 30-ul drop に入れ、5 日間培養液は交換せずに胚盤胞期まで培養して形態良好胚盤胞（Veeck 分

類 3BB 以上）が得られた場合に、使用済み培養液を回収し、胚それぞれについて凍結保存した（~25 ul)。また、5 日目に形態不良胚（CC あるいは桑実胚）となり胚移植に用いられなかった場合についても同様に培養液を凍結保存した(B 群)。さらに、胚を入れずに同様に培養した drop も作成しコントロール培養液(C 群)として凍結保存した。その後、これらの形態良好胚を胚移植し妊娠に至った胚が由来する培養液群(P 群)と非妊娠胚の培養液群(N 群)に分類した。

P 群、N 群、C 群について、それぞれ 4-6 サンプルを集めてプールしたものを 3 ロットずつ作成し、合計 9 ロットについて RNA-seq を用いて miRNA 網羅的解析を行った。その結果に加えて文献的に着床への寄与が高いと考えられる miRNA も含め、妊娠結果との関連が示唆される 20 個の miRNA を選定した。これら 20 個の miRNA について qPCR 分析を用いて、個々の胚の由来する胚培養液中の（プールしないで個々のサンプル中の）発現を検討した。qPCR では、以下の 4 群の 17-18 サンプルそれぞれについて検討した。

P 群: 良好胚盤胞（妊娠あり）の培養液
N 群: 良好胚盤胞（妊娠なし）の培養系
B 群: 非良好胚盤胞(胚移植せず)の培養液
C 群: 胚なしで培養した培養液

４．研究成果

(1) 子宮内膜のエクソソーム分泌機構の解明

膜貫通型タンパク質 CD9 は、細胞膜のみならずエクソソームにも発現することが知られている。また、CD9 はエクソソームより微細な細胞外微粒子の構成因子としても働き、卵の細胞膜から CD9 を含む細胞外微粒子が放出され、精子頭部に作用することにより、精子と卵の融合を促進する。さらに、我々はマウスの子宮内腔液を用いた先行研究で、子宮内膜上皮細胞からも CD9 を含む細胞外微粒子が放出され、出産後の子宮再生に寄与することも報告している。しかしながら、子宮内膜上皮細胞から CD9 を含む細胞外微粒子が放出される詳細なメカニズムについては未だに解明されていない。本研究では、子宮内膜上皮細胞と子宮内腔液中の CD9 の動態を解析した。

マウス子宮内膜上皮細胞の性周期に伴う CD9 の局在変化を検証したところ、発情期と発情間期では基底膜側に CD9 が局在するのに対し、着床期では基底膜と対側の子宮内腔側に局在しており、性周期に応じた CD9 の再配置が起こることが明らかとなった（図 1)。さらに、着床期の CD9 の局在と胚の着床部位は一致していた。またマウス子宮内腔液中での CD9 の分泌量を、性周期別にイムノブロット法により解析したところ、全性周期を通じ CD9 の分泌を認めるものの、発情期のマウス子宮内腔液中で最も多くの CD9 が検出された。また、子宮内膜上皮細胞における CD9 含有量を性周期別に検証したところ、発情期で最も低下していた。一方、コントロールとして用いたマウス胚性幹細胞（ES 細胞）や月経血由来ヒト iPS 細胞の培養上清では CD9 は検出感度以下であった。以上の結果から、全性周期を通じて子宮内腔液中に含まれ、特に発情期に子宮内膜上皮細胞から CD9 が多く分泌されると考えられた。

さらに、マウス子宮内膜上皮の透過型電子顕微鏡解析より、CD9 遺伝子欠損型マウスから採取した子宮内膜上皮細胞では野生型と比較して、特に発情期における微絨毛が粗かつ短小化しており、また、子宮内膜上皮細胞内のミトコンドリア数が優位に減少していることが明らかとなった（図 2)。

これらの解析結果から、子宮内膜上皮細胞の膜タンパク質 CD9 の再配置と細胞外分泌が、子宮内膜上皮細胞の膜構造とミトコンドリア数に影響を及ぼし、さらに子宮内膜の再生により内膜機能を制御することが明らかとなった。

(2) 胚盤胞培養後培養液中エクソソーム由来 miRNA の解析

① RNA シーケンシング

P 群、N 群、C 群の比較において 2 群間で発現量に有意な差を認めた miRNAs のうち、P 群では検出されず N 群でのみ発現を認めた miRNAs が 7 個同定された(hsa-miR-16-5p, hsa-miR-30e-5p, hsa-miR-320a, hsa-miR-320b, hsa-miR-509-3p, hsa-miR-99b-5p, hsa-let-7c-5p)。C 群との比較では、P 群で有意に高発現だった全ての miRNA は N 群で有意に高発現だった miRNA（24 個）のリストに含まれていた。以上の結果から、胚からは一定の miRNA が分泌されているが、妊娠しない胚からはそれに加えて特定の miRNA が分泌されており、それが妊娠を妨げていることが示唆された。

② qRT-PCR

RNA シーケンスデータで特定された miRNA を検証するため、上記で抽出された miRNA に、文献的検索により着床に関与していることが示唆される miRNA を加え、20 個の miRNA を選定し、それらについて qPCR による相対定量解析を施行した。結果は、上記 4 群のうち 3 群について比較され、ロジスティック重回帰分析によって各 miRNA の発現量から妊娠結果を予測する予測モデルを作成した。

全ての miRNA について解析した場合、ロジスティック回帰分析の 5-fold Cross Validation での平均 Accuracy は 0.78 であった。着床への寄与が最も高いと判断される 8 つの miRNA を抽出し、それについてロジスティック回帰分析を施行したところ、5-fold Cross Validation での平均 Accuracy は 0.82 まで向上した（図 3)。これらの miRNA はデータベースによる検索において

細胞接着や細胞間結合に関する経路への関与が示唆されており、これらが着床機能に影響を与えていると思われる。

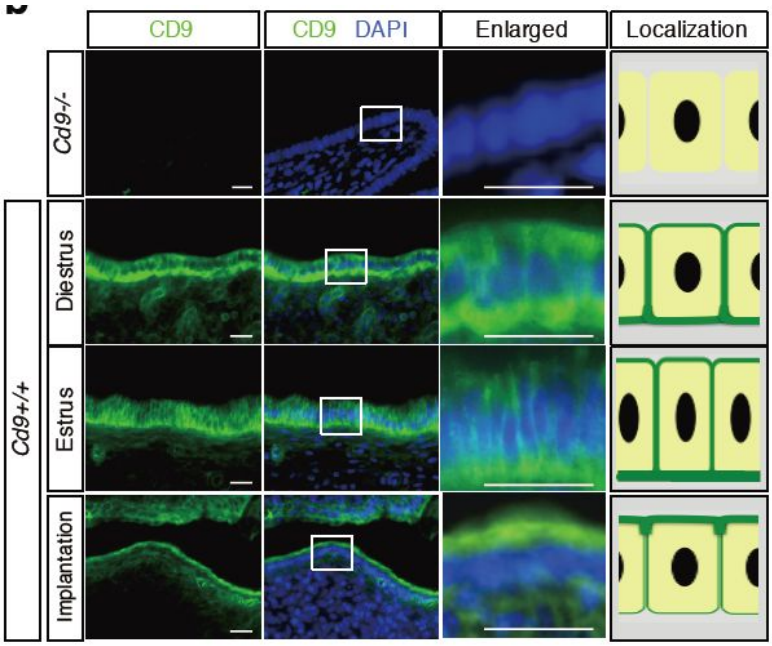

図1 マウス子宮内膜上皮細胞における CD9 蛋白の局在変化

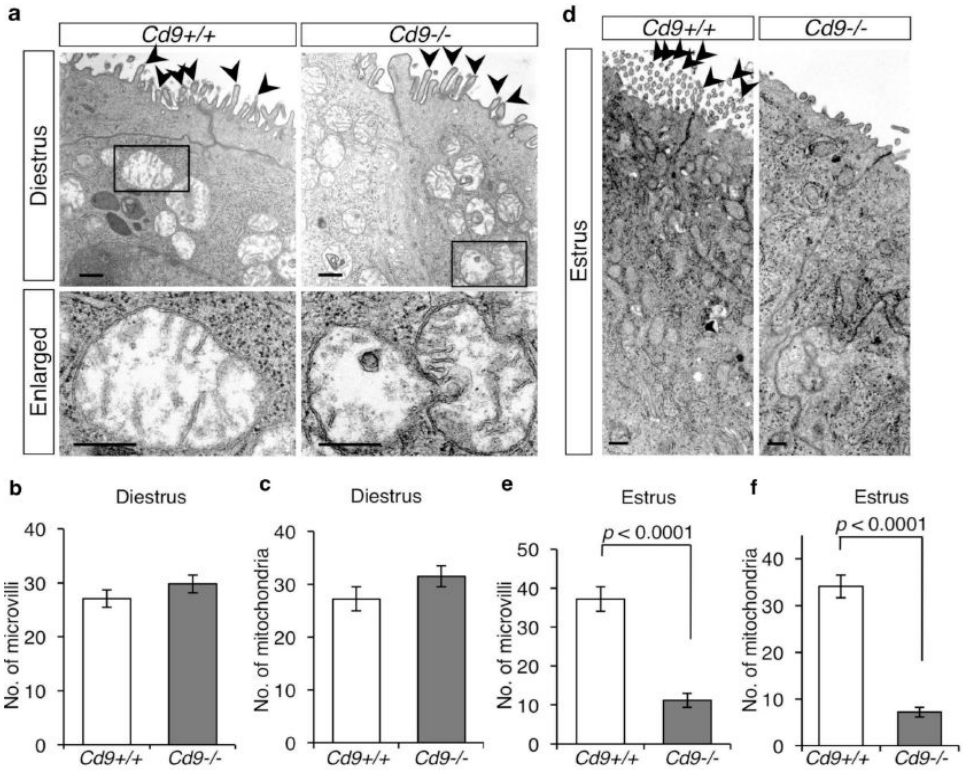

図2　マウス子宮内膜上皮細胞の微絨毛に関する電顕的観察
（CD9 欠損型と野生型の比較）発情間期（a-c）と発情期（d-f）における
微絨毛とミトコンドリアの電顕写真（a，d)、微絨毛数（b，e)、ミトコンドリア数（c，f）

	Fold 1 (n=13)	Fold 2 (n=13)	Fold 3 (n=12)	Fold 4 (n=12)	Fold 5 (n=12)	AUC
1	**Test**	Train	Train	Train	Train	0.81
2	Train	**Test**	Train	Train	Train	0.8
3	Train	Train	**Test**	Train	Train	0.8
4	Train	Train	Train	**Test**	Train	0.8
5	Train	Train	Train	Train	**Test**	0.9
				mean AUC		**0.82**

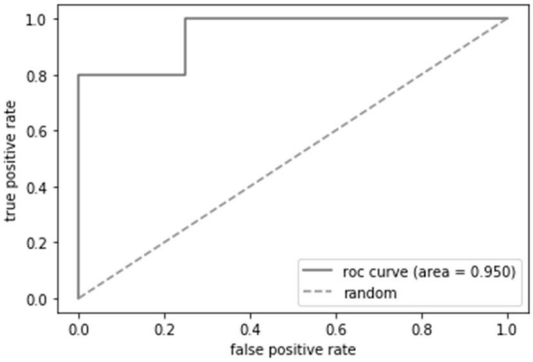

図 3　ロジスティック回帰分析

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計10件（うち査読付論文　8件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　3件）

１．著者名 Kang W, Ishida E, Yamatoya K, Nakamura A, Miyado M, Miyamoto Y, Iwai M, Tatsumi K, Saito T, Saito K, Kawano N, Hamatani T, Umezawa A, Miyado K, Saito H.	４．巻 21(15)
２．論文標題 Autophagy-disrupted LC3 abundance leads to death of supporting cells of human oocytes.	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Biochem Biophys Rep.	６．最初と最後の頁 107-114
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrep.2018.08.002.	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 Nakamura A, Kawano N, Motomura K, Kuroda A, Sekiguchi K, Miyado M, Woojin K, Miyamoto Y, Hanai M, Iwai M, Yamada M, Hamatani T, Saito T, Saito H, Tanaka M, Umezawa A, Miyado K.	４．巻 23(10)
２．論文標題 Degradation of phosphate polymer polyP enhances lactic fermentation in mice.	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Genes Cells.	６．最初と最後の頁 904-914
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/gtc.12639.	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 Iwai M, Hamatani T, Nakamura A, Kawano N, Kanai S, Kang W, Yoshii N, Odawara Y, Yamada M, Miyamoto Y, Saito T, Saito H, Miyado M, Umezawa A, Miyado K, Tanaka M	４．巻 99(2)
２．論文標題 Membrane protein CD9 is repositioned and released to enhance uterine function.	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Lab Invest	６．最初と最後の頁 200-209
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41374-018-0145-1.	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 Iwai M, Harada Y, Miyabayashi R, Kang W, Nakamura A, Kawano N, Miyamoto Y, Yamada M, Hamatani T, Miyado M, Yoshida K, Saito H, Tanaka M, Umezawa A, Miyado K.	４．巻 4(11)
２．論文標題 Chemotactic behavior of egg mitochondria in response to sperm fusion in mice.	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Heliyon	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） 10.1016/j.heliyon.2018.e0094	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 Inoue O, Kuji N, Ito H, Yamada M, Hamatani T, Oyadomari A, Kato S, Hanabusa H, Isaka K, Tanaka M.	4．巻 19(2)
2．論文標題 Clinical efficacy of a combination of Percoll continuous density gradient and swim-up techniques for semen processing in HIV-1 serodiscordant couples.	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Asian J Androl	6．最初と最後の頁 208-213
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4103/1008-682X.173442.	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 吉井 紀子，浜谷 敏生．産婦人科領域と炎症（青木大輔編著）	4．巻 6(4)
2．論文標題 不妊治療における慢性炎症と着床不全	5．発行年 2017年
3．雑誌名 別冊Bio Clinica:慢性炎症と疾患	6．最初と最後の頁 78-83
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 Yoshida K, Kang W, Nakamura A, Kawano N, Hanai M, Miyado M, Miyamoto Y, Iwai M, Hamatani T, Saito H, Miyado K, Umezawa A	4．巻 76
2．論文標題 Ubiquitin-activating enzyme E1 inhibitor PYR-41 retards sperm enlargement after fusion to the egg.	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Reprod Toxicol.	6．最初と最後の頁 71-77
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.reprotox.2018.01.001.	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 Sasaki H, Hamatani T, Kamijo S, Iwai M, Kobanawa M, Ogawa S, Miyado K, Tanaka M.	4．巻 10(811)
2．論文標題 Impact of oxidative stress on age-associated decline in oocyte developmental competence.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6．最初と最後の頁 ー
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fendo.2019.00811	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 Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, Harada M, Ichikawa T	4．巻 19(1)
2．論文標題 Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2017 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Reprod Med Biol	6．最初と最後の頁 3-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/rmb2.12307	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 Ogawa S, Yamada M, Nakamura A, Sugawara T, Nakamura A, Miyajima S, Harada Y, Ooka R, Okawa R, Miyauchi J, Tsumura H, Yoshimura Y, Miyado K, Akutsu H, Tanaka M, Umezawa A, Hamatani T	4．巻 12(6)
2．論文標題 Zscan5b Deficiency Impairs DNA Damage Response and Causes Chromosomal Aberrations during Mitosis.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Stem Cell Reports	6．最初と最後の頁 1366-1379
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.stemcr.2019.05.002. Epub 2019	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 －

〔学会発表〕　計12件（うち招待講演　2件／うち国際学会　1件）

1．発表者名 Seiji Ogawa, Mitsutoshi Yamada, Toshio Hamatani, Hidenori Akutsu, Akihiro Umezawa, Mamoru Tanaka, Daisuke Aoki.
2．発表標題 Zfp371 is a novel DNA repair gene responsible for genome stability during mitosis.
3．学会等名 The 70th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology, SENDAI INTERNATIONAL CENTER, May 12, 2018.（国際学会）
4．発表年 2018年

1．発表者名 上條 慎太郎，浜谷 敏生，山田 満稔，小川 誠司，阿久津 英憲，秦 健一郎，田中 守，青木 大輔
2．発表標題 胚性遺伝子KzpiはDifferentially methylated regionsにおけるメチル化を保護して胚発生に寄与する.
3．学会等名 第69回日本産科婦人科学会学術講演会
4．発表年 2017年

１．発表者名 浜谷敏生
２．発表標題 卵子加齢機構の探索と臨床への示唆．シンポジウム「卵子の成熟と老化　－最新知見－
３．学会等名 第35回日本受精着床学会総会・学術講演会
４．発表年 2017年

１．発表者名 浜谷敏生
２．発表標題 胚培養液について考える
３．学会等名 第22回勝川ART研究会（招待講演）
４．発表年 2016年

１．発表者名 浜谷敏生
２．発表標題 次世代培養液を考える
３．学会等名 第54回東北生殖医学会総会・学術講演会（招待講演）
４．発表年 2016年

１．発表者名 祝井麻希，浜谷敏生，佐々木拓幸，上條慎太郎，小川誠司，山田満稔，宮戸健二，田中守
２．発表標題 子宮内膜上皮の膜タンパク質CD9は細胞内局在・細胞外分泌によって子宮機能を制御する
３．学会等名 第64回日本生殖医学会学術講演・総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 宇津野 宏樹，石丸 智子，松本 美保，渡邉 久美，上條 慎太郎，浜谷 敏生，田中 守.
２．発表標題 栄養外胚葉の推定細胞数に基づく胚盤胞形態の定量的評価と継続妊娠率の関連
３．学会等名 第64回日本生殖医学会学術講演・総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 小川 誠司，山田 満稔，浜谷 敏生
２．発表標題 再生医療と生殖医療の接点　ZGA遺伝子はゲノムの安定性を介して,初期発生に寄与する
３．学会等名 第64回日本生殖医学会学術講演・総会
４．発表年 2019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	宮戸　健二 (MIYADO Kenji) (60324844)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・細胞医療研究部・室長 (82612)	
研究分担者	阿久津　英憲 (AKUTSU Hidenori) (50347225)	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 (82612)	
研究分担者	山田　満稔 (YAMADA Mitsutoshi) (40383864)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教 (32612)	