

平成 28 年 5 月 17 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462541

研究課題名(和文) 精子幹細胞の分化過程におけるエピゲノム制御ネットワークの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the epigenetic regulatory network during cell differentiation of spermatogonial stem cells

研究代表者

畦元 将隆 (Azemoto, Masataka)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：70264736

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝子の発現調節機構のうち、塩基配列によらないエピジェネティクスが重要視されている。代表的なメカニズムとしてDNAメチル化やヒストン修飾などがあり、その状態(エピゲノム)が細胞の運命決定に関わると推測されている。私たちはこれまでの基礎研究から、造精機能障害には精子幹細胞の機能異常があると考えている。精子幹細胞に特徴的なエピゲノムを網羅的に明らかにすることを目的として本研究を行った。実験動物の精巣において、各分化段階の精子形成細胞を分離し、個別に解析を行った。その結果、精子幹細胞の分化過程には、ヒストン脱メチル化酵素であるKdm5aとマイクロRNAであるmiR-135aが関わることを示した。

研究成果の概要(英文)：Recently, epigenetic regulation has been regarded as an important system of gene regulation. There are DNA methylation or histone modification as typical regulatory system, and it seems that epigenome is involved in the determination of cell fate. From the results of our previous work, we considered that the dysfunction of spermatogonial stem cells is one of the reasons why spermatogenesis is disrupted in cryptorchidism. In the present research, we aimed the specific epigenetic regulatory network during cell differentiation of spermatogonial stem cells. We assessed the spermatogonial stem cells in the testes of each developmental stages using experimental animals. As a result, we detected that Kdm5a, demethylase for histone H3K4, and miR-135a (microRNA) are involved in differentiation of spermatogonial stem cells.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：精子幹細胞 エピゲノム

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 多能性幹細胞とエピゲノム

幹細胞 (Stem cell) とは、様々な細胞へ分化できる「多分化能」と、細胞分裂を経ても多分化能を維持する「自己複製能」を併せ持つ細胞であり、臓器・個体の発生や、再生に必須の細胞群である。三胚葉いずれにも分化しうる“多能性幹細胞”は、ES (Embryonic stem) 細胞をはじめ、近年では iPS (induced Pluripotent stem) 細胞が樹立された。これらの未分化性維持のしくみとして、近年、塩基配列によらない遺伝子発現制御機構であるエピジェネティクスが重要視されている。ゲノム全体にわたり DNA メチル化・アセチル化、ヒストンタンパク修飾を受けた状態 (エピゲノム) が、細胞の運命決定に関わることが明らかになってきた。

### (2) 精子幹細胞の分化機構

生体にはある臓器に特化した細胞、“組織幹細胞”が存在する。造血幹細胞や毛根の細胞がその代表例であり、近年、神経・筋肉・脂肪などといった組織においても幹細胞が同定され、その成り立ちについての研究が進められている。私たちが研究対象としてきた精巣組織においても、精巣組織の形態学的観察研究から、その存在が予言されていたが、1994年 Brinster らによって精子幹細胞の存在が機能的に証明された。しかしながら幹細胞としての性質をどのように獲得し、どのように形成されるのかは未だに明らかにされていない。精巣組織は精子形成細胞と、支持細胞であるセルトリ細胞、ライディヒ細胞などが存在するが、精子幹細胞は精子形成細胞のわずか 0.02% と少なく解析が困難であることが、その一因と考えられている。

私たちは、停留精巣の病態・診断・治療について基礎・臨床の面から様々な研究を行ってきた。停留精巣のモデル動物の作成 (Mizuno K, Hayashi Y, et al. Int J Urol. 2007)、最適手術時期の検討 (Mizuno K, Hayashi Y, et al. J Urol. 2008)、造精機能障害の病態解明 (Mizuno K, Hayashi Y, et al. Urology, 2011)、腹腔鏡手術アルゴリズムの確立 (Kojima Y, Mizuno K, et al. J Endourol, 2011)、等である。さらに、停留精巣の組織中に精子幹細胞数が少ないと将来の精液所

では、と考えている (図; 精子幹細胞の形態と分化過程)。

停留精巣を精子幹細胞の分化異常モデルととらえ、正常と比較できれば精子幹細胞の分化過程を明らかにできるのでは、と考え、実際に手術時に得られるヒト停留精巣と下降精巣組織から mRNA を抽出し、PCR-subtraction 法を用いて発現差を示す遺伝子群を検索したところ、複数の精子幹細胞に発現する遺伝子を同定できた (Mizuno K, Hayashi Y, et al. J Urol., 2009)。ヒト精巣での検討から、手術を行う年齢ではすでに精子幹細胞は分化後であることが分かり、幹細胞の分化過程を明らかにするためには、より発生初期での解析が必要であることが確認できた。そこで動物モデルを用いて精巣組織の詳細な形態学的検討を行ったところ、ラット生後 9 日目に前駆細胞から精子幹細胞へと分化することを明らかにした。また同時に、停留精巣では精子幹細胞の割合が正常に比べて減少することを見いだした (Kamisawa H, Mizuno K, et al. J Urol. 2012)。生後 9 日目の停留精巣と正常精巣で発現差のある遺伝子をマイクロアレイ法で検討したところ、ヒストン修飾にかかわる *Jarid1a* 遺伝子を同定できた。このことから精子幹細胞の分化過程にはエピジェネティックな制御機構が関与していることが示唆された。以上の結果を踏まえ、精子幹細胞のエピゲノムを明らかにすることが分化過程の解明に最も寄与すると考えられ、本研究計画を着想するに至った。

## 2. 研究の目的

遺伝子の発現調節機構のうち、塩基配列によらないエピジェネティクスが重要視されている。代表的なメカニズムとして DNA メチル化やヒストン修飾などがあり、その状態 (エピゲノム) が細胞の運命決定に関わると推測されている。私たちはこれまで、造精機能障害には精子幹細胞の機能異常があると考えている。本研究ではこれらの成果をふまえ、各分化段階の精子形成細胞を分離し、個別に解析することで、精子幹細胞に特徴的なエピゲノムを網羅的に明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 停留精巣モデル動物の作成

妊娠 S-D ラット母体に、抗アンドロゲン剤である flutamide を 7.5mg/body 腹腔内投与して、出生した雄仔をモデル動物とした。生後 9 日目に以下の精巣組織を摘出した。すなわち、モデル動物の停留精巣と下降精巣、さらにコントロール (flutamide を投与していない動物) 精巣である。

### (2) マイクロアレイ解析

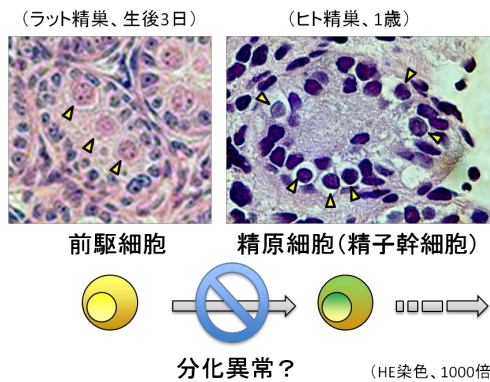
摘出した 3 種の精巣組織の間で、異なる発現を示す遺伝子を明らかにするため、microarray 解析を行った。mRNA だけでなく、microRNA の microarray 解析も行った。

### (3) 候補遺伝子の機能解析

得られた遺伝子、microRNA の機能解析を行った。

## 4. 研究成果

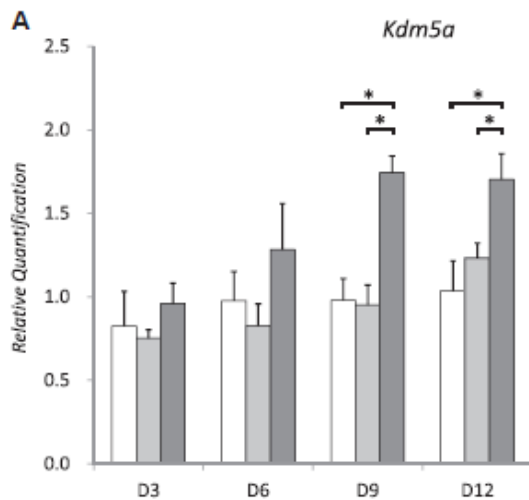
【精子幹細胞の形態と分化過程】



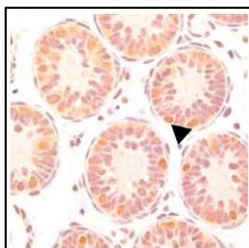
見に悪影響が認められるという報告から、私たちは停留精巣という病態では、精子幹細胞が前駆細胞から分化異常を起こしているの

本研究で使用した、停留精巣モデル動物の精巣組織では、精子幹細胞の分化が抑制されていることが分かっている。正常とくらべて分化の違いが最も顕著なのは生後9日目である。この時期の精巣組織での mRNA microarray 解析から、発現亢進した 24 遺伝子および発現低下した 39 遺伝子を同定することができた。これらの遺伝子発現量を定量 PCR 法により検討した結果、Kdm5a 遺伝子が有意に発現亢進していることが明らかとなった(下図)。

さらに、Kdm5a タンパクの精巣組織にお

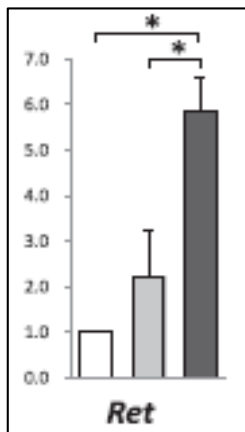


ける局在を明らかにするため、免疫染色を行ったところ、週齢によって局在が異なるものの、生後9日齢において、精子幹細胞に局在することが明らかとなった。また、週齢が進むと、精母細胞にも発現することも明らかとなった(下図: Kdm5a 免疫染色)。



さらに、Kdm5a の機能解析を行うため、強制発現ベクターを作成した。このベクターを精子幹細胞の培養細胞株である、GC-1 へ遺伝子導入(リポフェクション法)した。強制発現した細胞では、これ

までに精子幹細胞の分化に関わると報告されている、Oct3/4, Thy1, Neurog3, Esr2, Ret といった遺伝子が有意に高発現していた(グラフ)。このことから、Kdm5a は、ヒス



トンタンパク H3K4 の脱メチル化を介して、これらの遺伝子発現を制御して精子幹細胞の分化に関わることが示唆された。

同様の検討を、マイクロ RNA でも行ったところ、miR-135a が有意に発現低下していることを明らかにできた。miR-135a の標的遺伝子を、各種プログラムを用いて検索した

ところ、FoxO1 遺伝子であることが明らかとなった。

ヒストン修飾やマイクロ RNA といった、エピジェネティックな遺伝子発現調節機構が精子幹細胞の分化に関わることを明らかにすることができた。

## 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 23 件)

1. Igarashi M, Wada Y, Kojima Y, Miyado M, Nakamura M, Muroya K, Mizuno K, Hayashi Y, Nonomura K, Kohri K, Ogata T, Fukami M. Novel splice site mutation in MAMLD1 in a patient with hypospadias. Sex Dev, 9: 130-135, 2015 (査読あり)  
DOI:10.1159/000380842
2. Taguchi K, Okada A, Hamamoto S, Iwatsuki S, Naiki T, Ando R, Mizuno K, Tozawa K, Kohri K, Yasui T. Proinflammatory and metabolic changes facilitate renal crystal deposition in an obese mouse model of metabolic syndrome. J Urol. 194: 1787-96, 2015 (査読あり)  
DOI:10.1016/j.juro.2015.07.083
3. Taguchi K, Hamamoto S, Okada A, Mizuno K, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K, Yasui T. First case report of staghorn calculi successfully removed by mini-endoscopic combined intrarenal surgery in a 2-year-old boy. Int J Urol. 22: 978-980, 2015 (査読あり)  
DOI:10.1111/iju.12860
4. Hirose M, Mizuno K, Kamisawa H, Nishio H, Moritoki Y, Kohri K, Hayashi Y. Clear cell sarcoma of the kidney distinguished from synovial sarcoma of the kidney by genetic analysis. BMC Res Notes. 8: 129-133, 2015 (査読あり)  
DOI:10.1186/s13104-015-1100-5
5. Iida K, Mizuno K, Nishio H, Moritoki Y, Kamisawa H, Kurokawa S, Kohri K, Hayashi Y. Accessory scrotum with perineal lipoma: Pathologic evaluation including androgen receptor expression. Urology Case Report. 2: 191-196, 2014 (査読あり)  
DOI:10.1016/j.eucr.2014.08.006
6. Tozawa K, Yasui T, Umemoto Y, Mizuno K, Okada A, Kawai N, Takahashi S, Kohri K. Pitfalls of robot-assisted radical prostatectomy: A comparison of positive surgical margins between robotic and laparoscopic surgery. Int J Urol. 21: 976-979, 2014 (査読あり)  
DOI:10.1111/iju.12492
7. Hayashi Y, Mizuno K, Kurokawa S, Nakane A, Kamisawa H, Nishio H, Moritoki Y, Tozawa K, Kohri K, Kojima Y. Extravesical robot-assisted laparoscopic ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux: initial experience in Japan with ureteral advancement technique. Int J Urol. 21: 1016-1021, 2014 (査読あり)  
DOI:10.1111/iju.12483
8. Taguchi K, Okada A, Kitamura H, Yasui T, Naiki T, Hamamoto S, Ando R, Mizuno K, Kawai N, Tozawa K, Asano K, Tanaka M, Miyoshi I, Kohri K. Colony-stimulating

- factor-1 signaling suppresses renal crystal formation. *J Am Soc Nephrol.* 25: 1680-97, 2014 (査読あり)  
DOI:10.1681/ASN.2013060675
9. Mizuno K, Kojima Y, Kamisawa H, Moritoki Y, Nishio H, Nakane A, Kurokawa S, Kohri K, Hayashi Y. Elucidation of distinctive genomic DNA structures in patients with 46,XX testicular disorders of sex development using genome-wide analyses. *J Urol.* 192: 535-41, 2014 (査読あり)  
DOI:10.1016/j.juro.2014.02.044
  10. Nishio H, Hayashi Y, Moritoki Y, Kamisawa H, Mizuno K, Kojima Y, Kohri K. Distinctive changes in histone H3K4 modification mediated via Kdm5a expression in spermatogonial stem cells of cryptorchid testes. *J Urol.* 191: 1564-72, 2014 (査読あり)  
DOI:10.1016/j.juro.2013.10.071
  11. Yasui T, Kobayashi T, Okada A, Hamamoto S, Hirose M, Mizuno K, Kubota Y, Umemoto Y, Kawai N, Tozawa K, Gao B, Kohri K. Long-term follow-up of nephrotoxicity in rats administered both melamine and cyanuric acid. *BMC Res Notes.* 7: 87, 2014 (査読あり)  
DOI:10.1186/1756-0500-7-87
  12. Yasui T, Tozawa K, Kurokawa S, Okada A, Mizuno K, Umemoto Y, Kawai N, Sasaki S, Hayashi Y, Kojima Y, Kohri K. Impact of prostate weight on perioperative outcomes of robot-assisted laparoscopic prostatectomy with a posterior approach to the seminal vesicle. *BMC Urol.* 14: 6, 2014 (査読あり)  
DOI:10.1186/1471-2490-14-6
  13. Moritoki Y, Hayashi Y, Mizuno K, Kamisawa H, Nishio H, Kurokawa S, Ugawa S, Kojima Y, Kohri K. Expression profiling of microRNAs in cryptorchid testes: miR-135a contributes to the maintenance of spermatogonial stem cells by regulating FoxO1. *J Urol.* 191: 1174-80, 2014 (査読あり)  
DOI:10.1016/j.juro.2013.10.137
  14. Kawai N, Kobayashi D, Yasui T, Umemoto Y, Mizuno K, Okada A, Tozawa K, Kobayashi T, Kohri K. Evaluation of side effects of radiofrequency capacitive hyperthermia with magnetite on the blood vessel walls of tumor metastatic lesion surrounding the abdominal large vessels: an agar phantom study. *Vasc Cell.* 6: 15, 2014 (査読あり)  
DOI:10.1186/2045-824X-6-15
  15. Hamamoto S, Yasui T, Okada A, Taguchi K, Kawai N, Ando R, Mizuno K, Kubota Y, Kamiya H, Tozawa K, Kohri K. Endoscopic combined intrarenal surgery for large calculi: simultaneous use of flexible ureteroscopy and mini-percutaneous nephrolithotomy overcomes the disadvantageous of percutaneous nephrolithotomy monotherapy. *J Endourol.* 28: 28-33, 2014 (査読あり)  
DOI:10.1089/end.2013.0361
  16. Mizuno K, Kojima Y, Kamisawa H, Moritoki Y, Nishio H, Kohri K, Hayashi Y. Gene expression profile during testicular development in patients with SRY-negative 46,XX testicular disorder of sex development. *Urology.* 82: 1453.e1-7, 2013 (査読あり)  
DOI:10.1016/j.urology.2013.08.040
  17. Yasui T, Okada A, Hamamoto S, Taguchi K, Ando R, Mizuno K, Itoh Y, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K. Efficacy of retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy for the treatment of large proximal ureteric stones and its impact on renal function. *Springerplus.* 2: 600, 2013 (査読あり)  
DOI:10.1186/2193-1801-2-600
  18. Igarashi M, Dung VC, Suzuki E, Ida S, Nakacho M, Nakabayashi K, Mizuno K, Hayashi Y, Kohri K, Kojima Y, Ogata T, Fukami M. Cryptic genomic rearrangements in three patients with 46,XY disorders of sex development. *PLoS One.* 8: e68194, 2013 (査読あり)  
DOI:10.1371/journal.pone.0068194
  19. Hayashi Y, Mizuno K, Moritoki Y, Nakane A, Kato T, Kurokawa S, Kamisawa H, Nishio H, Kohri K, Kojima Y. Can spongioplasty prevent fistula formation and correct penile curvature in TIP urethroplasty for hypospadias? *Urology.* 81: 1330-5, 2013 (査読あり)  
DOI:10.1016/j.urology.2013.01.005
  20. Yasui T, Okada A, Urabe Y, Usami M, Mizuno K, Kubota Y, Tozawa K, Sasaki S, Higashi Y, Sato Y, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K, Kohri K. A replication study for three nephrolithiasis loci at 5q35.3, 7p14.3 and 13q14.1 in the Japanese population. *J Hum Genet.* 58: 588-93, 2013 (査読あり)  
DOI:10.1038/jhg.2013.59
- [学会発表](計 36 件)
1. Mizuno K, Hayashi Y, Kamisawa H, Moritoki Y, Nishio H, Kurokawa S, Nakane A, Maruyama T, Yasui T. Elucidation of regulatory mechanisms during differentiation of spermatogonial stem cell via androgen action. 26th European Society of Pediatric Urology Congress, 2015.10.14-17, Prague (Czech Republic)
  2. Mizuno K, Hayashi Y, Kamisawa H, Moritoki Y, Nishio H, Kurokawa S, Nakane A, Maruyama T, Yasui T. Feasibility of laparoscopic orchiopexy for intracanalicular testes in comparative study of surgical outcome with open transinguinal orchiopexy. 26th European Society of Pediatric Urology Congress, 2015.10.14-17, Prague (Czech Republic)
  3. 水野健太郎, 戸澤啓一, 黒川寛史, 林祐太郎, 小島祥敬, 郡健二郎: フロンティアシンポジウム「これからの da Vinci 手術」- ロボット支援尿路再建術。第 103 回日本泌尿器科学会総会、2015.4.18-21、石川県立音楽堂他(石川県金沢市)
  4. 水野健太郎, 戸澤啓一, 林祐太郎, 小島祥

- 敬、郡健二郎：フロンティアシンポジウム「VUR および PUJ-stenosis 治療の変遷と展望」ロボット支援腎盂形成術・逆流防止術。103 回 日本泌尿器科学会総会、2015.4.18-21、石川県立音楽堂他（石川県金沢市）
5. 水野健太郎、戸澤啓一、黒川覚史、中根明宏、西尾英紀、守時良演、神沢英幸、梅本幸裕、安井孝周、林祐太郎：小児患者へのロボット手術におけるトロカー配置の検討。第 103 回 日本泌尿器科学会総会、2015.4.18-21、石川県立音楽堂他（石川県金沢市）
  6. 水野健太郎、西尾英紀、守時良演、岩月正一郎、神沢英幸、黒川覚史、中根明宏、丸山哲史、梅本幸裕、佐々木昌一、林祐太郎：全エクソーム解析を用いた先天性腎尿路奇形症候群における遺伝子多型の網羅的検索。第 103 回 日本泌尿器科学会総会、2015.4.18-21、石川県立音楽堂他（石川県金沢市）
  7. 神沢英幸、水野健太郎、岩月正一郎、佐々木昌一、林祐太郎、安井孝周：停留精巣はなぜ不妊症の原因となるのか？～男性不妊症検体を用いた組織学的検討～。第 24 回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会、2015.7.1-3、御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター（東京都千代田区）
  8. 水野健太郎、守時良演、林祐太郎、安井孝周：停留精巣を合併した CAKUT 症例における遺伝子多型の全エクソーム解析。第 24 回 日本小児泌尿器科学会総会、2015.7.1-3、御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター（東京都千代田区）
  9. 水野健太郎、林祐太郎、黒川覚史、中根明宏、西尾英紀、守時良演、神沢英幸、戸澤啓一、安井孝周：ディベート 5 腎盂形成術 ロボット腎盂形成術。第 29 回日本泌尿器内視鏡学会総会、2015.11.19-21、京王プラザホテル（東京都新宿区）
  10. 水野健太郎、林祐太郎、神沢英幸、西尾英紀、守時良演、戸澤啓一、安井孝周：ロボット支援腹腔鏡下腎盂形成術における成人例と小児例の比較。第 29 回日本泌尿器内視鏡学会総会、2015.11.19-21、京王プラザホテル（東京都新宿区）
  11. 水野健太郎、林祐太郎、守時良演、神沢英幸、西尾英紀、戸澤啓一、安井孝周：重複腎盂尿管の膀胱尿管逆流に対する腹腔鏡・ロボット手術の治療成績。第 28 回日本内視鏡外科学会総会、2015.12.10-12、大阪国際会議場他（大阪府大阪市）
  12. 水野健太郎、林祐太郎、黒川覚史、戸澤啓一、安井孝周：シンポジウム「ロボット支援手術の新適応：各領域での現状と展望」小児泌尿器科領域のロボット支援手術の現状と展望。第 28 回 日本内視鏡外科学会総会、2015.12.10-12、大阪国際会議場他（大阪府大阪市）
  13. 神沢英幸、藤田圭治、水野健太郎、林祐太郎、安井孝周：停留精巣・遊走精巣。第 65 回日本泌尿器科学会中部総会、2015.10.23-25、長良川国際会議場他（岐阜県岐阜市）
  14. 水野健太郎、林祐太郎、中根明宏、神沢英幸、西尾英紀、守時良演、黒川覚史、戸澤啓一、小島祥敬、郡健二郎：VUR に対するロボット手術の有用性～術後排尿機能の観点から～。第 28 回日本泌尿器内視鏡学
- 会総会、2014.11.26-28、ヒルトン福岡シーホーク（福岡県福岡市）
  15. 水野健太郎、林祐太郎、黒川覚史、中根明宏、神沢英幸、西尾英紀、守時良演、安井孝周、戸澤啓一、郡健二郎：腹腔鏡下腎盂形成術における手術支援ロボットの有用性。第 28 回日本泌尿器内視鏡学会総会、2014.11.26-28、ヒルトン福岡シーホーク（福岡県福岡市）
  16. 水野健太郎、西尾英紀、守時良演、神沢英幸、黒川覚史、中根明宏、丸山哲史、林祐太郎、郡健二郎：鼠径管内精巣に対する腹腔鏡下精巣固定術の有用性。第 64 回 日本泌尿器科学会中部総会、2014.10.17-19、アクトシティ浜松他（静岡県浜松市）
  17. 水野健太郎、西尾英紀、守時良演、林祐太郎：鼠径管内精巣に対する腹腔鏡下精巣固定術の治療成績。第 23 回日本小児泌尿器科学会総会、2014.7.9-11、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
  18. 水野健太郎、西尾英紀、守時良演、林祐太郎：腎淡明細胞肉腫の 2 例～診断・治療における遺伝子解析の有用性～。第 23 回日本小児泌尿器科学会総会、2014.7.9-11、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
  19. 水野健太郎、林祐太郎、小島祥敬：ラウンドテーブルディスカッション「こどもたちのための輝く未来の腹腔鏡・ロボット手術；先駆者たちが奥義を開陳する」6. ロボット支援腎盂形成 + 逆流防止術。第 23 回日本小児泌尿器科学会総会、2014.7.9-11、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
  20. 水野健太郎、西尾英紀、守時良演、林祐太郎、小島祥敬：VUR に対する腹腔鏡・ロボット手術の治療成績と術後排尿機能への影響。第 23 回日本小児泌尿器科学会総会、2014.7.9-11、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
  21. 水野健太郎、林祐太郎、神沢英幸、守時良演、西尾英紀、黒川覚史、中根明宏、戸澤啓一、郡健二郎：腹腔鏡下腎盂形成術における手術支援ロボットの有用性。第 102 回 日本泌尿器科学会総会、2014.4.24-7、神戸国際会議場他（兵庫県神戸市）
  22. 水野健太郎、神沢英幸、守時良演、黒川覚史、中根明宏、梅本幸裕、佐々木昌一、林祐太郎、郡健二郎：精子幹細胞の分化過程におけるアンドロゲン作用機序の解明。第 102 回 日本泌尿器科学会総会、2014.4.24-7、神戸国際会議場他（兵庫県神戸市）
  23. 水野健太郎、林祐太郎、西尾英紀、守時良演、郡健二郎：気膀胱下手術で膀胱内再建を行った異所性尿管瘤の 1 例。第 23 回東海小児尿路疾患研究会、2014.3.15、名古屋マリオートアソシアホテル（愛知県名古屋市）
  24. 水野健太郎、林祐太郎、黒川覚史、岡田淳志、梅本幸裕、安井孝周、河合憲康、戸澤啓一、郡健二郎：ロボット支援腹腔鏡下腎盂形成術。The 5th Tokai Robotic Urology Symposium、2014.3.7、名古屋マリオートアソシアホテル（愛知県名古屋市）
  25. Mizuno K, Hayashi Y, Kamisawa H, Moritoki Y, Nishio H, Imura M, Shibata Y, Kurokawa S, Nakane A, Kato T, Maruyama T, Kojima Y, Kohri K.

- Functional analysis of Rho signaling cascade concerned with cell adhesion in the process of testicular development. AUA 2013 Annual Meeting, 2013.5.4-8, San Diego, CA, (USA)
26. Mizuno K, Hayashi Y, Kamisawa H, Moritoki Y, Nishio H, Imura M, Shibata Y, Kurokawa S, Nakane A, Kato T, Maruyama T, Kojima Y, Kohri K. Elucidation of genomic DNA structures distinctive of patients with 46,XX testicular DSD using genome-wide analyses. Society for Pediatric Urology's 61st Annual Meeting, 2013.5.3-5, San Diego, CA, (USA)
27. Mizuno K, Hayashi Y, Iwatsuki S, Kamisawa H, Umemoto Y, Kojima Y, Sasaki S, Kohri K. Mechanisms of male germ cell development in the prepubertal testis. 10th International Congress of Andrology, 2013.2.23-6, Melbourne, (Australia).
28. Mizuno K, Kojima Y, Kurokawa S, Kamisawa H, Umemoto Y, Moritoki Y, Nishio H, Sasaki S, Hayashi Y, Kohri K. Elucidation of genomic DNA structures distinctive of patients with 46,XX testicular DSD using genome-wide analyses. 10th International Congress of Andrology, 2013.2.23-6, Melbourne, (Australia)
29. 水野健太郎、神沢英幸、守時良演、西尾英紀、林祐太郎、郡健二郎：ゲノムワイド解析を用いた精巣発生メカニズムの解明。第64回名古屋市立大学医学会総会、2013.12.8、名古屋市立大学（愛知県名古屋市）
30. 水野健太郎、西尾英紀、守時良演、神沢英幸、黒川覚史、戸澤啓一、林祐太郎、小島祥敬、郡健二郎：当科における尿管異所開口に対する腹腔鏡下手術の治療成績。第27回日本泌尿器内視鏡学会総会、2013.11.7-9、ウエスティンナゴヤキャッスル他（愛知県名古屋市）
31. 水野健太郎、黒川覚史、戸澤啓一、林祐太郎、小島祥敬、郡健二郎：シンポジウム8内視鏡時代のAnti-VUR手術（ロボット手術）第27回日本泌尿器内視鏡学会総会、2013.11.7-9、ウエスティンナゴヤキャッスル他（愛知県名古屋市）
32. 水野健太郎、黒川覚史、戸澤啓一、林祐太郎、小島祥敬、郡健二郎：ディベート1-2腎盂形成術：ロボット時代に腹腔鏡手術は戦えるか？（ロボット手術に移り変わる）第27回日本泌尿器内視鏡学会総会、2013.11.7-9、ウエスティンナゴヤキャッスル他（愛知県名古屋市）
33. 水野健太郎、神沢英幸、守時良演、西尾英紀、岩月正一郎、梅本幸裕、佐々木昌一、林祐太郎、郡健二郎：精子幹細胞分化におけるアンドロゲンの役割。日本アンドロロジー学会第32回学術大会、2013.7.26-7、グランキューブ大阪（大阪府大阪市）
34. 水野健太郎、林祐太郎、守時良演、戸澤啓一、郡健二郎、小島祥敬：先天性泌尿器科疾患に対するロボット支援腹腔鏡下手術。第22回日本小児泌尿器科学会総会、2013.7.10-12、東京ビッグサイト（東京都江東区）

35. 水野健太郎、西尾英紀、林祐太郎、郡健二郎：骨盤内異形成腎と腹腔内精巣を合併した一例～発症要因の組織学的考察～。第22回日本小児泌尿器科学会総会、2013.7.10-12、東京ビッグサイト（東京都江東区）
36. 水野健太郎、神沢英幸、守時良演、西尾英紀、林祐太郎、郡健二郎：精巣発生における細胞接着制御 Rho シグナル伝達系の機能解析。第101回日本泌尿器科学会総会、2013.4.25-28、さっぽろ芸術文化の館（北海道札幌市）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

該当なし

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

畦元 将隆 (AZEMOTO MASATAKA)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：70264736

(2)研究分担者

神沢 英幸 (KAMISAWA HIDEYUKI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：00551277

西尾 英紀 (NISHIO HIDENORI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：10621063

郡 健二郎 (KOHRI KENJIRO)

名古屋市立大学・学長

研究者番号：30122047

林 祐太郎 (HAYASHI YUTARO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：40238134

小島 祥敬 (KOJIMA YOSHIYUKI)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：60305539

(平成27年3月13日研究分担者より削除)