

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05546

研究課題名（和文）高インテグリティを実現するin vitro精子産生系の開発

研究課題名（英文）Establishment of in vitro spermatogenesis with high integrity

研究代表者

小川 毅彦（OGAWA, Takehiko）

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：50254222

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 136,000,000円

研究成果の概要（和文）：試験管内マウス精子形成の成功は、牛血清アルブミン製剤であるAlbuMAXを培養液に加えることで達成できたが、AlbuMAXに含まれる重要物質の詳細を本研究で明らかにした。特に抗酸化物質とリソリン脂質は重要であり、それらを組み合わせることで培養液の改良を行った。さらにマイクロ流体デバイスの素材であるシリコン樹脂（PDMS）を用いて小チップを作製し、これを精巣組織片に被せることで精子形成効率を向上させることを見出した。これらの成果を組み合わせることで世界初のラット試験管内精子形成に成功した。また領域代表の林らとの共同研究において、マウスES細胞から機能的なセルトリ細胞の分化誘導に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精子形成は動物の精巣内で進行する細胞の増殖と分化の過程である。産生された精子の完成度は次世代の誕生と仔の発育に大きく影響する。そこに、精子形成の詳細を理解する重要性がある。精子形成は複雑であるがゆえに、これまで体外で再現することが極めて困難であったが、私たちはマウスの精子形成を体外培養系で再現することに成功し、必要な条件を明らかにしてきた。体外精子形成の効率を上げる努力を続け、今回、ラットの体外精子形成にも成功した。このような研究の先に、ヒトの体外精子形成法の開発があり、男性不妊症の病態解明と治療に貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：The successful in vitro spermatogenesis in mice was achieved by supplementing the culture medium with AlbuMAX, a bovine serum albumin preparation. In this study, we elucidated the important constituents of AlbuMAX, with antioxidants and lysophospholipids being particularly crucial. Their combination resulted in an improved culture medium. Additionally, we created a small chip using polydimethylsiloxane, a material commonly used in microfluidic devices. By placing this chip over fragments of testicular tissue, we managed to enhance the efficiency of spermatogenesis. These combined efforts led us to achieve the world's first in vitro spermatogenesis in rats. Moreover, in a collaborative study with our team leader, Hayashi et al., we successfully induced the differentiation of functional Sertoli cells from mouse ES cells.

研究分野：精子形成、男性学、泌尿器科学

キーワード：精子形成 器官培養 組織再構築

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

私たちの研究チームは、器官培養法を用いて精子幹細胞から精子完成までの全過程を体外で再現し、妊娠能のある精子を産生することに世界で初めて成功した (Nature 2011, Nat Comm 2011)。この方法は国内外の多くの研究者に追試され、現在では唯一の *in vitro* 精子形成法として用いられている。また精巣器官培養にマイクロ流体システム技術を導入し、精子形成効率の向上と6ヶ月に亘る長期培養を達成した (Sci Rep 2016, Sci Rep 2017)。しかし尚、*in vitro* での精子産生効率と精子完成度 (インテグリティ) は生体内のレベルには遠く及ばない。マウス以外の動物においては、マウス精巣と同様の方法を用いても精子形成の進行はほとんど見られないのが実際であった。すなわち、現在の培養法における培養微小環境は、生体における精巣内環境とは大きく解離しているという現実があった。

また、現在の器官培養法には実験毎に動物個体からの精巣組織を用いるという制限がある。そこで、ES/iPS 細胞等の培養細胞株から精巣体細胞を誘導し、それらにより精巣を再構築する研究が今後必要になってくると予想されていた。ES/iPS 細胞から生殖細胞を誘導する手法はすでに報告されていたが、精巣体細胞 (生殖腺原基) の誘導は未開発の領域であった。

2. 研究の目的

上記のような状況を鑑み、本研究では、私たちが独自に開発した精巣の器官培養法に抜本的な改良を加え、完成度の高い精子を産生すること、および、生体由来の組織に依存せず、多能性幹細胞 (ES/iPS 細胞) を精子にまで分化させる培養系 (*in vitro* gametogenesis) を開発することの二つを目的とした。

3. 研究の方法

実験には、精子形成の進行を簡単にモニターできるトランスジェニックマウス (Acr-GFP, mCherry をもつダブルトランスジェニックマウス) の精巣組織を用い、様々な培養条件下で実験を行った。培養液組成や物理的環境 (酸素濃度、圧力) などの培養環境項目を見直し、その抜本的な改善を行い、マウス *in vitro* 精子形成のインテグリティを生体内レベルにまで引き上げることに注力した。また、マウス以外の動物への応用を図るため、ラット精巣を用いた。マウスと同様に精子形成モニター用に、Acr-GFP トランスジェニックラットを導入して実験に供した。

ES 細胞から精巣体細胞の誘導実験においては、マーカー遺伝子が入った ES 細胞株を用いて、浮遊培養を行い、各種因子を加えた培地において培養を行い、セルソーター、PCR、シングルセル RNA シークエンスを用いて評価を行った。

4. 研究成果

(1) 精子産生用の培養液の開発

In vitro マウス精子形成の成功は、牛血清アルブミン製剤である AlbuMAXTM を培養液に加えたことが重要な契機となった (Nature 2011)。すなわち、AlbuMAX 中にはマウス精子形成のために必要なすべての栄養素・物質群が含まれていることになる。私たちは、AlbuMAX から抽出した脂溶性物質に精子形成誘導能のすべてが含まれていることを見だし、メタボローム解析とリピドーム解析という網羅的解析技術を用いて、重要因子がビタミン E などの抗酸化物質とリソリン脂質であることを突き止めた。これにより化学組成が明らかな合成培地を用いての精子形成の誘導が可能となり、必要な因子のすべてが明らかとなった (FASEB J 2020)。抗酸化剤とリソ

リン脂質はラットの精子形成にも有効であり、これまで不可能だった *in vitro* での半数体産生が可能となった (Sci Rep 2021)。さらにラットでの *in vitro* 精子形成の研究を進め、産生された円形精子細胞を用いて産仔にも成功した (投稿中)。マウス以外での体外精子形成とそこで得られた配偶子での産仔は世界で初めての成果である。さらに私たちは、培養下の精巣組織と生体内精巣組織のトランスクリプトーム解析 (マイクロアレイ) を行い、培養下特有の特徴の解析を行った。その結果、培養下では炎症反応・自然免疫の活性化が極めて高度に生じていることが明らかとなった (BBRC 2020, Data in Brief 2020)。さらに single cell RNA-seq による詳細な解析を行い、その結果を論文化し投稿中である (Communications Biology)。

(2) マイクロ流体デバイスを用いた培養環境の改善 (分担者・木村と共同担当)

マイクロ流体デバイスの素材であるシリコン樹脂 (PDMS) を用いて PDMS-Ceiling chip (PCチップ) を作製し、この PC チップを精巣組織片に被せることで精子形成効率を向上させることに成功した。今回新たに、組織片を丸ごと培養するのではなく、1本の精細管の培養を実現するための PC チップを開発した。マウス精細管を単離して気相液相境界部培養法で培養すると培養液の表面張力や組織自身の収縮により、精細管は丸まってしまうことから、精細管をストレッチ状態のまま培養する PDMS チップを開発した。それを用いて精細管を単離状態で培養することにより、精子形成の進展の可否を検討した。その結果、効率は低下するものの伸長精子細胞までの精子形成が進行できることを確認した。また培養条件の中で酸素濃度が重要であり、10%程度の低酸素濃度が適していることを見出した (Plos One 2023)。また、本研究では、精巣組織の成長に応じて培養スペースを拡大できるデバイスの開発を検討した。具体的には、組織培養に最適な培養スペース (高さ) の検討、および組織上面からも培養液が流れるように培養スペースの天井にスリット構造を設けるなどの改良を実施中である。一方、実際に培養期間中に培養スペースを変更することの精子形成への影響を、PC チップを交換することで検討した。その結果、高さ 100 μ m の PC チップで培養を開始し、2週間後に高さ 160 μ m の PC チップに代えることで、精子完成における伸長精子細胞の産生効率が優位に改善することを見出した (投稿中)。

(3) 精巣再構築系による精子産生系の確立 (計画研究1と共同研究)

ES 細胞から精巣体細胞 (セルトリ細胞等) を分化誘導し、生体組織を用いずに *de novo* に精巣を構築し、その精巣内で精子産生系を確立することを目標に研究をおこなっている。そのための準備として、セルトリ細胞の移植実験を進めてきた。Amh-Treck マウス (東京大学・金井教授から供与) の精巣では、ジフテリア毒素 (DT) により選択的にセルトリ細胞を除去することが可能である。このマウスの精巣組織を DT 入りの培養液で培養すると、セルトリ細胞は除去され、精細管構造は消失した。培養前にドナー・セルトリ細胞を精細管内に移植すると、セルトリ細胞の置換が生じた。ドナー・セルトリ細胞は精子形成を支持することも確認できた。また、ラットのセルトリ細胞を Amh-Treck マウス精巣に移植することで、マウス精巣のセルトリ細胞をラットのセルトリ細胞に置換できることを確認し論文発表した (Biol Reprod 2021)。これにより、ES 細胞から分化誘導したセルトリ細胞様細胞の機能アッセイ系が完成した。

計画研究1において、マウス ES 細胞から機能的な胎仔卵巣体細胞様細胞 (FOSLCs) の誘導法が開発された (Yoshino et al, Science 2021)。我々は計画研究1と共同研究を行い、FOSLCs 導法に改良を加え精巣体細胞の誘導に最適化した培養条件を開発し、オス ES 細胞から精巣体細胞の特徴を有する細胞を誘導することに成功した。この誘導精巣体細胞と生体由来胎仔精巣をシングルセル RNA シークエンス法により比較した結果、胎生期 12.5 日の精巣を構成する体細胞 (セルトリ細胞、間質細胞、前駆細胞) と高い類似性を持つことが確認されたことから、この細胞を胎仔精巣体細胞様細胞 (FTSLCs) と名付けた。さらにこの FTSLCs の中からセルトリ細胞様の細胞

(Sertoli cell-like cells (SLCs))をFACSで単離し、AmH-Treck マウス精巣に移植し、その組織片を培養することで in vitro において精細管を再構築した。この再構築精細管においては精原細胞から精子までの精子形成が確認され、さらに顕微授精によって産仔を得ることができた。以上の結果は、再構築精細管において正常な精子形成が生じたことを示しており、我々の開発した誘導法によって、生体内の細胞と同等に機能的な精巣体細胞(特にセルトリ細胞)を誘導できたことが証明された(投稿準備中)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Feng Xuemin, Matsumura Takafumi, Yamashita Yuki, Sato Takuya, Hashimoto Kiyoshi, Odaka Hisakazu, Makino Yoshinori, Okada Yuki, Nakamura Hiroko, Kimura Hiroshi, Fujii Teruo, Ogawa Takehiko	4. 巻 18
2. 論文標題 In vitro spermatogenesis in isolated seminiferous tubules of immature mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 283773 ~ 283773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0283773	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 Suzuki Takahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Overview of single cell RNA sequencing analysis and its application to spermatogenesis research	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12502	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 Hirano Kodai, Nonami Yuta, Nakamura Yoshiaki, Sato Toshiyuki, Sato Takuya, Ishiguro Kei-ichiro, Ogawa Takehiko, Yoshida Shosei	4. 巻 5
2. 論文標題 Temperature sensitivity of DNA double-strand break repair underpins heat-induced meiotic failure in mouse spermatogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03449-y	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 Matsumura Takafumi, Sato Takuya, Abe Takeru, Sanjo Hiroyuki, Katagiri Kumiko, Kimura Hiroshi, Fujii Teruo, Tanaka Hiromitsu, Hirabayashi Masumi, Ogawa Takehiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Rat in vitro spermatogenesis promoted by chemical supplementations and oxygen-tension control	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-82792-2	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 Higuchi Kazusa, Matsumura Takafumi, Akiyama Haruhiko, Kanai Yoshiakira, Ogawa Takehiko, Sato Takuya	4. 巻 105
2. 論文標題 Sertoli cell replacement in explanted mouse testis tissue supporting host spermatogenesis†	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 934 ~ 943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/ioab104	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 Ishikura Yukiko, Ohta Hiroshi, Sato Takuya, Murase Yusuke, Yabuta Yukihiro, Kojima Yoji, Yamashiro Chika, Nakamura Tomonori, Yamamoto Takuya, Ogawa Takehiko, Saitou Mitinori	4. 巻 28
2. 論文標題 In vitro reconstitution of the whole male germ-cell development from mouse pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 2167 ~ 2179.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2021.08.005	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 Sanjo Hiroyuki, Yao Tatsuma, Katagiri Kumiko, Sato Takuya, Matsumura Takafumi, Komeya Mitsuru, Yamanaka Hiroyuki, Yao Masahiro, Matsuhisa Akio, Asayama Yuta, Ikeda Kazutaka, Kano Kuniyuki, Aoki Junken, Arita Makoto, Ogawa Takehiko	4. 巻 34
2. 論文標題 Antioxidant vitamins and lysophospholipids are critical for inducing mouse spermatogenesis under organ culture conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 9480 ~ 9497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202000245R	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 Abe Takeru, Nishimura Hajime, Sato Takuya, Suzuki Harukazu, Ogawa Takehiko, Suzuki Takahiro	4. 巻 530
2. 論文標題 Transcriptome analysis reveals inadequate spermatogenesis and immediate radical immune reactions during organ culture in vitro spermatogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 732 ~ 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.06.161	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 Abe Takeru, Nishimura Hajime, Sato Takuya, Suzuki Harukazu, Ogawa Takehiko, Suzuki Takahiro	4. 巻 33
2. 論文標題 Time-course microarray transcriptome data of in vitro cultured testes and age-matched in vivo testes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 106482 ~ 106482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dib.2020.106482	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 Matsumura Takafumi, Sato Takuya, Abe Takeru, Sanjo Hiroyuki, Katagiri Kumiko, Kimura Hiroshi, Fujii Teruo, Tanaka Hiromitsu, Hirabayashi Masumi, Ogawa Takehiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Rat in vitro spermatogenesis promoted by chemical supplementations and oxygen-tension control	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-82792-2	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 橋本雪司、松村貴史、古目谷 暢、佐藤卓也、小川毅彦	4. 巻 12
2. 論文標題 In vitro精子形成の研究最前線	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 泌尿器科	6. 最初と最後の頁 576-584
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 橋本雪司、小川毅彦	4. 巻 36
2. 論文標題 In vitro精子形成研究の進展と展望	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 21-25
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 Hiroyuki Sanjo, Tatsuma Yao, Kumiko Katagiri, Takuya Sato, Takafumi Matsumura, Mitsuru Komeya, Hiroyuki Yamanaka, Masahiro Yao, Akio Matsuhisa, Yuta Asayama, Kazutaka Ikeda, Kuniyuki Kano, Junken Aoki, Makoto Arita, Takehiko Ogawa	4. 巻 34
2. 論文標題 Antioxidant vitamins and lysophospholipids are critical for inducing mouse spermatogenesis under organ culture conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202000245R	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 Komeya Mitsuru, Yamanaka Hiroyuki, Sanjo Hiroyuki, Yao Masahiro, Nakamura Hiroko, Kimura Hiroshi, Fujii Teruo, Sato Takuya, Ogawa Takehiko	4. 巻 18
2. 論文標題 In vitro spermatogenesis in two dimensionally spread mouse testis tissues	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 362 ~ 369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12291	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 Takehiko	4. 巻 381
2. 論文標題 Live Offspring after Testis Tissue Transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 1477 ~ 1479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMcibr1906768	査読の有無 無
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 Fukunaga Hisanori, Kaminaga Kiichi, Sato Takuya, Butterworth Karl T., Watanabe Ritsuko, Usami Noriko, Ogawa Takehiko, Yokoya Akinari, Priese Kevin M.	4. 巻 9
2. 論文標題 High-precision microbeam radiotherapy reveals testicular tissue-sparing effects for male fertility preservation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48772-3	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 Sato Takuya, Ogawa Takehiko	4. 巻 1874
2. 論文標題 Generating Genetically Engineered Mice Using a Spermatogonial Stem Cell-Mediated Method	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 87~98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-8831-0_5	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 Sato T, Ogawa T.	4. 巻 1874
2. 論文標題 Generating Genetically Engineered Mice Using a Spermatogonial Stem Cell-Mediated Method.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 87-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-8831-0_5.	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 Komeya M, Sato T, *Ogawa T.	4. 巻 17
2. 論文標題 In vitro spermatogenesis: A century-long research journey, still half way around.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol.	6. 最初と最後の頁 407-420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12225.	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 Kojima K, Nakamura H, Komeya M, Yamanaka H, Makino Y, Okada Y, Akiyama H, Torikai N, Sato T, Fujii T, Kimura H, *Ogawa T.	4. 巻 115
2. 論文標題 Neonatal testis growth recreated in vitro by two-dimensional organ-spreading.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biotechnol Bioeng.	6. 最初と最後の頁 3030-3041
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bit.26822	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10件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 小川毅彦
2. 発表標題 重症生殖腺機能障害に対する未来の治療（特に男性不妊症について）
3. 学会等名 第31回日本医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小川毅彦
2. 発表標題 生殖細胞再生と体外精子形成の現在と未来
3. 学会等名 第110回泌尿器科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小川毅彦
2. 発表標題 精子幹細胞
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 Takehiko Ogawa
2. 発表標題 Establishment of in vitro spermatogenesis with high integrity
3. 学会等名 The international symposium “Totipotency and Germ Cell Development”（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小川毅彦
2. 発表標題 未だ目標到達できていない研究としての精子形成研究
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川毅彦
2. 発表標題 in vitro精子形成の改良と進展
3. 学会等名 第65回日本生殖医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川毅彦
2. 発表標題 In vitro精子形成のKey Factors
3. 学会等名 第24回 日本生殖内分泌学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takehiko Ogawa
2. 発表標題 In vitro approaches to obtain spermatozoa: Experimental approaches with a clinical perspective
3. 学会等名 12th International Congress of Andrology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川毅彦
2. 発表標題 体外での精子形成
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会 第38回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takehiko Ogawa
2. 発表標題 “ Improving in vitro spermatogenesis with organ culture methods
3. 学会等名 The 23rd International Federation of Fertility Societies（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 精子形成誘導用培地	発明者 小川毅彦、八尾竜馬	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-114762	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 精子形成誘導用培地	発明者 小川毅彦、八尾竜馬、有田 誠	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-038578	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 精巢体細胞様細胞の製造方法、精巢体細胞様細胞、精子の形成方法、中期中胚葉様細胞を精巢体細胞様細胞に分化誘導する方法、精巢体細胞様細胞の製造用培地サプリメント	発明者 小川毅彦、佐藤卓也、大塚麻衣、林克彦、吉野剛史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-107795	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 培養装置、培養対象物観察方法、及び培養チップ	発明者 小川毅彦、石川 祐、永田紫野、木村啓志、伊川正人	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-177449	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

横浜市立大学医学研究科 臓器再生医学
https://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~saieig/?page_id=102

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	鈴木 貴紘 (Suzuki Takahiro) (00553661)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・客員主管研究員 (82401)	
研究分担者	木村 啓志 (Kimura Hiroshi) (40533625)	東海大学・マイクロ・ナノ研究開発センター・教授 (32644)	

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
---------	---------