

平成 30 年 6 月 18 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：2013～2017

課題番号：25114007

研究課題名(和文) in vitroにおいて継続的に精子を産生する新規培養系の開発

研究課題名(英文) In vitro system maintaining efficient spermatogenesis for a long duration

研究代表者

小川 毅彦(OGAWA, Takehiko)

横浜市立大学・生命医科学研究科・教授

研究者番号：50254222

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 133,000,000円

研究成果の概要(和文)：器官培養法のスタンダードである気相液相境界部培養法に、マイクロ流体システムを導入した新しい培養法を開発した。これにより、マウス精巣組織を用いてin vitroにおいて長期間(6か月)にわたり精子形成を継続することに成功した。産生された精子での顕微授精で産仔も得られた。マイクロ流体デバイスの簡素化と汎用化も行った。牛血清由来物を用いているこれまでの培養液を改良するために、化学組成の明らかな培養液を開発した。この培養液を用いてマウスin vitro精子形成を行い、半数体細胞の産生にも成功した。またin vitro精子形成における、レチノイン酸、各種脂質、各種ホルモンの重要性が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We introduced microfluidic technologies to our testis organ culture method to develop a new culture system. The microfluidic devices we produced were successfully maintained structure and function of mouse testis tissues over 6 months and kept producing sperm. Offspring was produced with them by micro-insemination. We also simplified the devices for its general use and popularization. As for culture medium, we formulated a chemically-defined medium which induced mouse spermatogenesis up to haploid cell formation. Retinoic acid, lipids, and hormones were found to be important for in vitro spermatogenesis.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：精子形成 器官培養 男性不妊症

1. 研究開始当初の背景

配偶子形成は種の継続を可能にしている最も基本的な生命現象であるが、その細胞・分子レベルでの詳細は未だ謎に包まれている。それら謎の多くを解くためには *in vitro* での実験系が必要である。しかしながら精子形成はマウスで 35 日、ヒトでは 74 日という長期間にわたる細胞の増殖・分化の過程であり、それを *in vitro* で再現する試みはこれまでは部分的な成功にとどまっていた。本領域研究の開始に先立ち、研究代表者らは新生仔マウス精巣組織片をアガロースゲル上で培養することにより、精原幹細胞から精子産生に至る精子形成の全過程を *in vitro* で再現することに成功した (*Nature* 2011)。培養下で産生されたそれらの精子を用いて顕微授精を行い、正常な産仔も得られた。しかしながら、その方法には幾つかの点で限界がある。特に、培養維持期間が 2 か月足らずであること、マウス以外の動物では精子産生が依然不可能であることが重要な課題であった。また、成功の鍵となった培養液の組成の詳細も明らかではなく、その解明が求められていた。

2. 研究の目的

研究代表者が自ら開発した精巣組織の器官培養法を基盤にして、培養液組成や培養微小環境を検討することにより、様々な哺乳類の精巣組織から機能的に正常な配偶子を長期間作り続けることのできる全く新しい培養系を開発する。その開発過程で、配偶子形成の調節機構・制御因子の詳細も明らかにする。

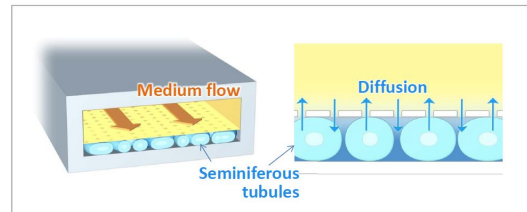
3. 研究の方法

in vitro 精子形成には約 1 世紀の歴史があり、これまで種々の方法が用いられてきた。研究代表者は、精子形成には精巣内の体細胞の役割が必須であるとの認識から、精巣内環境をそのまま利用する古典的な器官培養法 (気相層液相境界部培養法) を用いて実験を繰り返し、培養液に半分浸したアガロースゲル上に精巣組織片を乗せて培養するというシンプルな方法に辿り着いた (AG 法)。ただし、その方法には限界があり、組織全体での精子形成には至らないこと、精子形成を維持できる期間は長くても 2~3 ヶ月であることが、問題点であった。よって、マイクロ流体システムを導入し、共同研究者・木村等と器官培養法の手法そのものを改良することを試みた (MF 法)。

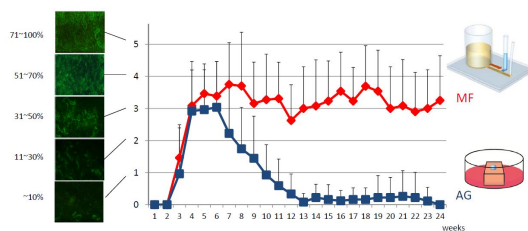
精子形成の進行を正確かつ簡便に評価するために、減数分裂の中期および終末期に GFP が生殖細胞に発現する 2 種類のトランスジェニックマウス (Tg) *Acr* (*Acrosin*) - GFP Tg および *Gsg2* (*Germ cell specific gene2*) - GFP Tg を用いた。*Acr*-GFP Tg はアクロソームが GFP を発現するため円形精子細胞の同定にも有用であった。

4. 研究成果

(1) 精巣組織片を長期間維持できる培養系の開発：これまでの器官培養法は、気層と液層の境界部に組織片を置く、気相層液相境界部培養法が主流であり、実際この方法で多くの成果が得られてきた。しかし、この方法には根本的な限界があった。生体内のような微小循環系による酸素や栄養素の供給と老廃物の除去が効率よくなされるわけではなかった。この課題を解決するために、研究代表者らはマイクロ流体システムを導入し、下図のようなコンセプトのデバイスを作るこ

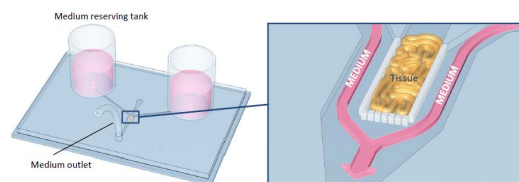


により、物質供給を効率化することを計った (研究分担者・木村啓志との共同研究)。デバイスの素材である PDMS (Polydimethylsiloxane) は酸素透過性に優れており、それにより気層と直接に接することなくとも組織は十分な酸素供給が得られる仕組みになっている。デバイス内に設置したタンクに培養液を貯め、ポンプでゆっくりと吸引することにより、培養液流を作成した。このデバイスにマウス精巣組織片を留置して、流路に培養液を流しながら培養を行うことにより、組織全体にわたって効率よく精子形成を誘導することに成功した。さらにこれまでの方法では 2~3 か月で精子形成は低下・消滅し、組織形態も崩れてしまっていたが、マイクロ流体デバイス内では 6 か月以上に亘って精子形成が組織の広範囲において維持され、精子産生を持続することに成功した (下図)。6 か月目に採取された精子を用い



た顕微授精でも健康な産仔が得られた。またデバイス内の精巣組織はテストステロンを産生し続け、LH刺激に反応してテストステロン産生が上昇した。以上から、開発されたマイクロ流体デバイスは精巣組織の形態と機能を長期間に亘って維持することができ、生体内環境により近い微小環境を再現できていることが示唆された (業績論文 12)。さらにマイクロ流体デバイスでの精巣組織培養を効率化するために、それまで外部動力ポンプを使って培養液の流れを作っていたが、ポンプを使わずに培養液流束を造れるデバイスを開発した (業績論文 6)。これにより実験数・実験組織数の増加も可能となり、この

手法の普及にも貢献が期待できる状況となった。またデバイスの基本コンセプトを下图のように変えた新しいデバイスも作製した(業績論文1)。組織片の周囲を培養液が流れ、



上面から酸素が供給される様式であり、シンプルな設計ゆえにデバイス作製過程で組織を導入できることから、精巣組織以外への応用も可能となった。

(2) 様々な哺乳類動物の精子を産生できる器官培養法の開発：多種哺乳類動物の精子形成を器官培養法で達成するために、ラット精巣組織片を用いた実験を行ってきた。ラット精巣においても、組織学的に減数分裂像が組織片周辺部に限局的に観察された。また、非常に稀ではあるが、円形精子細胞の産生も観察された。しかしながら、伸長精子細胞や精子を観察するには至っていない。ラット精巣培養の効率を上げるために、減数分裂時以降の精子形成細胞に GFP を発現する *Gsg2*-GFP トランスジェニック・ラットを基礎生理学研究の平林教授との共同研究により作製した。このラット精巣を用いることで、培養を継続しながら精子形成の進行をモニターすることができ、培養条件の検討に非常に有用であることが確認できた。現在もこのラットの精巣組織を用いて培養実験を継続している。また、マーモセット精巣、ヒト精巣を用いた実験においては、これらの精巣が培養早期から高度の線維化を生じることが明らかになり、精子形成誘導には線維化予防が重要であることが示唆された。

一方、マウス精巣組織片を器官培養して精子産生に成功した最大の要因は、KSR あるいは AlbMAX という血清代替物を培養液に添加したことであった。これらの試薬に含まれている有効成分が明らかになれば、*in vitro* 精子形成により効率的に進めることができる培養液の開発につながるのと考えから、AlbuMAX 中の成分の分析を行った。同時に、KSR/AlbuMAX を用いずに化学組成の明らかな (Chemically-Defined, CD) 培養液での精子形成誘導を試みてきた。その結果、精巣組織器官培養法において重要な因子として、レチノイン酸、脂質 (cholesterol, 脂肪酸、等)、ホルモン (LH, FSH, Testosterone, Triiodothyronine) が確認できた(業績論文3)。さらに、脂質に関する分析を扶桑薬品工業の八尾竜馬研究員等と共同で行い、培養液作製における有効な手法を見出し、特許申請もおこなった。CD 培地での精子形成が可能になったことから、今後さらに精子形成を促進・維持・阻害する因子を同定してゆき、より良い培養液の作成に取り組んでゆけると考

ている。また、凍結保存したマウス精巣組織を解凍後に培養して得られた精子から顕微授精にて健康な産仔に成功した(業績論文19)。小児がん患者の精巣組織保存が生殖能の保持に繋がることを示した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 21 件)

Yamanaka H, Komeya M, Nakamura H, Sanjo H, Sato T, Yao M, *Kimura H, *Fujii T, *Ogawa T. A monolayer microfluidic device supporting mouse spermatogenesis with improved visibility. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読有、500: 885-891 (2018). doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.180.

Fukunaga H, Kaminaga K, Sato T, Usami N, Watanabe R, Butterworth KT, Ogawa T, Yokoya A, *Prise KM. Application of an Ex Vivo Tissue Model to Investigate Radiobiological Effects on Spermatogenesis. *Radiat Res*. 査読有、2018 Mar 29. doi: 10.1667/RR14957.1.

Sanjo H, Komeya M, Sato T, Abe T, Katagiri K, Yamanaka H, Ino Y, Arakawa N, Hirano H, Yao T, Asayama Y, Matsuhisa A, Yao M, *Ogawa T. In vitro mouse spermatogenesis with an organ culture method in chemically defined medium. *PLoS One* 査読有、13: e0192884 (2018). doi: 10.1371/journal.pone.0192884. eCollection 2018.

*Kimura H, Sakai Y, Fujii T: Organ/Body-on-a-chip Based on Microfluidic Technology for Drug Discovery. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 査読有、33(1), 43-48 (2018)

Fukunaga H, Butterworth KT, Yokoya A, Ogawa T, *Prise KM. Low-dose radiation-induced risk in spermatogenesis. *Int J Radiat Biol*. 査読有、93: 1291-1298 (2017). doi: 10.1080/09553002.2017.1355579. Review.

Komeya M, Hayashi K, Nakamura H, Yamanaka H, Sanjo H, Kojima K, Sato T, Yao M, Kimura H, Fujii T, *Ogawa T. Pumpless microfluidic system driven by hydrostatic pressure induces and maintains mouse spermatogenesis in vitro. *Sci Rep*. 査読有、7: 15459 (2017). doi: 10.1038/s41598-017-15799-3.

Nakajima R, Sato T, Ogawa T, Okano H, *Noce T. A noncoding RNA containing a SINE-B1 motif associates with meiotic metaphase chromatin and has an indispensable function during spermatogenesis. *PLoS One* 査読有、12(6):e0179585 (2017). doi: 10.1371/journal.pone.0179585. eCollection 2017.

Nakamura N, Merry GE, Inselman AL, Sloper DT, Del Valle PL, Sato T, Ogawa T, *Hansen DK. Evaluation of Culture Time and Media in an In Vitro Testis Organ Culture System. *Birth Defects Res.* 査読有、109: 465-474 (2017). doi: 10.1002/bdr2.1002. Epub 2017 Mar 31.

Tokue M, Ikami K, Mizuno S, Takagi C, Miyagi A, Takada R, Noda C, Kitadate Y, Hara K, Mizuguchi H, Sato T, Taketo MM, Sugiyama F, Ogawa T, Kobayashi S, Ueno N, Takahashi S, Takada S, *Yoshida S. SHISA6 Confers Resistance to Differentiation-Promoting Wnt/ β -Catenin Signaling in Mouse Spermatogenic Stem Cells. *Stem Cell Reports.* 査読有、8: 561-575 (2017). doi: 10.1016/j.stemcr.2017.01.006. Epub 2017 Feb 9.

高橋翼, 中村寛子, *木村啓志 : 精子選別機能集積型受精卵作出デバイスの開発. *日本機械学会論文誌*, 査読有、83(850), 16-00560 (2017)

Kojima K, Sato T, Naruse Y, *Ogawa T. Spermatogenesis in Explanted Fetal Mouse Testis Tissues. *Biol Reprod.* 査読有、95(3): 63, 1-6 (2016). Epub 2016 Jul 14. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.140277>

Komeya M, Kimura H, Nakamura H, Yokonishi T, Sato T, Kojima K, Hayashi K, Katagiri K, Yamanaka H, Sanjo H, Yao M, Kamimura S, Inoue K, Ogonuki N, Ogura A, Fujii T, *Ogawa T. Long-term ex vivo maintenance of testis tissues producing fertile sperm in a microfluidic device. *Sci Rep.* 査読有、6: 21472 (2016). doi: 10.1038/srep21472.

Yokonishi T, *Ogawa T: Cryopreservation of testis tissue and in vitro spermatogenesis. *Reprod Med Biol* 査読有、15: 21-28 (2016). Review article. DOI 10.1007/sl2522-015-0218-4

Horayama M, Shinha K, Kabayama K, Fujii T, *Kimura H, "Spatial Chemical Stimulation Control in Microenvironment by Microfluidic Probe Integrated Device for Cell-Based Assay", *Plos One*, 査読有、11(12), e0168158, DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0168158>, (2016)

Sato T, Katagiri K, Kojima K, Komeya M, Yao M, *Ogawa T. In Vitro Spermatogenesis in Explanted Adult Mouse Testis Tissues. *PLoS One.* 査読有、10: e0130171 (2015). doi: 10.1371/journal.pone.0130171. eCollection 2015. PMID: 26065832

*Sato T, Sakuma T, Yokonishi T, Katagiri K, Kamimura S, Ogonuki N, Ogura A, Yamamoto T, *Ogawa T. Genome Editing in Mouse Spermatogonial Stem Cell Lines

Using TALEN and Double-Nicking CRISPR/Cas9. *Stem Cell Reports.* 査読有、5: 75-82 (2015).

Komeya M, *Ogawa T. Spermatogonial stem cells: Progress and prospects. *Asian J Androl.* 査読有、17: 771-775 (2015). doi: 10.4103/1008-682X.154995.

*Kimura H, Ikeda T, Nakayama H, Sakai Y, *Fujii T, "An On-chip Small Intestine-Liver Model for Pharmacokinetic Studies", *Journal of Laboratory Automations*, 査読有、20, 3, 265-273, (2015)

Yokonishi T, Sato T, Komeya M, Katagiri K, Kubota Y, Nakabayashi K, Hata K, Inoue K, Ogonuki N, Ogura A, *Ogawa T. Offspring production with sperm grown in vitro from cryopreserved testis tissues. *Nat Commun.* 査読有、5: 4320 (2014). doi: 10.1038/ncomms5320.

Sato T, Katagiri K, Kubota Y, *Ogawa T. In vitro sperm production from mouse spermatogonial stem cell lines using an organ culture method. *Nat Protoc.* 査読有、8: 2098-2104 (2013). doi: 10.1038/nprot.2013.138.

- ② Yokonishi T, Sato T, Katagiri K, Komeya M, Kubota Y, *Ogawa T. In Vitro Reconstruction of Mouse Seminiferous Tubules Supporting Germ Cell Differentiation. *Biol Reprod.* 査読有、89: 15, 1-6 (2013). doi: 10.1095/​biolreprod.113.108613

[学会発表](計 30 件)

Takehiko Ogawa: In vitro maturation of sperm, 59th Annual meeting of Canadian Fertility and Andrology Society, 28th Sep., 2013, Victoria, Canada

小川毅彦:「器官培養法による in vitro 精子形成: 展望と課題」第 33 回日本アンドロロジー学会 特別講演 2 2014 年 6 月 13 日 軽井沢プリンスホテル

小川毅彦:「精子幹細胞の器官培養法による精子形成」第 32 回日本受精着床学会総会・学術講演会 シンポジウム「精子幹細胞の医学応用精子細胞・未熟精子の受精及び胚発生」 2014 年 8 月 1 日 ハイアットリージェンシー東京

小川毅彦:「ex vivo culture による体外精子形成」記念講演 第 10 回日本生殖再生医学会 2015 年 3 月 22 日 メルパルク京都

Takehiko Ogawa. Keynote Lecture "In Vitro Spermatogenesis using Organ Culture Systems" IFFS/JSRM, 29th Apr., 2015, Pacifico Yokohama

小川毅彦:「器官培養法による in vivo 精子形成の再現」第 36 回日本炎症・再生医学会 シンポジウム 8 : 配偶子の発生・再生・エイジング 2015 年 7 月 22

日虎の門ヒルズフォーラム

小川毅彦：「器官培養法によるマウス精子形成の誘導と維持」第108回日本繁殖生物学会 シンポジウム1：in vitro における生殖細胞形成研究の最新トピックス 宮崎大学 2015年9月19日

小川毅彦：「器官培養法による in vitro 精子形成」第22回ホルモン療法を考える神奈川県医師の会 2015年10月2日（金）崎陽軒 6F1号室

小川毅彦：「精巣組織片の長期培養と精子形成」第7回泌尿器抗加齢医学研究会セッション4『精子力の最先端』2015年12月13日（日）梅田スカイビル・スペース36L

小川毅彦：「精巣の凍結保存」がんと生殖に関するシンポジウム2016 泌尿器がんと生殖機能の温存を考える 2016年2月7日（日）都市センターホテル

小川毅彦：「in vitro 精子形成の試み」第58回北海道生殖医学会総会・学術講演会 2016年2月20日（土）北海道大学医学部学友会館「フラテ」

小川毅彦：「器官培養での in vitro 精子形成」第121回日本解剖学会総会・全国学術集会 シンポジウム4：精巣研究の最前線 平成28年3月28日 ビッグパレットふくしま（福島県郡山市）

小川毅彦：「男性不妊症研究の最前線」

【Hot Topic Lecture】第104回日本泌尿器科学会総会 平成28年4月24日仙台国際センター（宮城県仙台市）

小川毅彦：「泌尿器科医ならではの基礎研究をどうやって築いてゆくか？」シンポジウム9、第104回日本泌尿器科学会総会 平成28年4月25日仙台国際センター（宮城県仙台市）

小川毅彦：「精巣のアンチエイジングは可能か？」JUA/日本抗加齢医学会/日本Men's Health 医学会合同シンポジウム、第104回日本泌尿器科学会総会 平成28年4月26日仙台国際センター（宮城県仙台市）

Takehiko Ogawa. "In vitro Spermatogenesis with Refined Organ Culture Methods". 49th Annual Meeting of Society for the Study of Reproduction (SSR), Focus Session 4. Gametogenesis In Vivo and In Vitro. 17 July, 2016, Sheraton San Diego Hotel & Marina, San Diego, California, USA

Takehiko Ogawa. "In vitro Spermatogenesis with organ culture methods" 72nd American Society for Reproductive Medicine 2016 Scientific Congress, Salt Lake City Oct. 18, 2016.

Takehiko Ogawa. "In vitro Spermatogenesis with Refined Organ Culture Methods" 2016 NICHD-ASRM workshop, Salt Lake City, Oct. 19th, 2016.

小川毅彦：「精巣組織の器官培養 ヒト

精子形成の開発を目指して」第61回日本生殖医学会 教育講演 2016年11月4日 パシフィコ横浜

小川毅彦 「精巣組織の器官培養による精子形成」第24回精子形成・精巣毒性研究会、2016年12月3日 土曜日 13:00～17:30、エーザイ株式会社 本社本館5階ホール、〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10

⑳ 小川毅彦：体外での雄性配偶子形成」第19回麻布大学 生殖・発生工学セミナー 2016年12月18日 麻布大学獣医学部

㉑ 小川毅彦「in vitro 精子形成の進展」第10回広島生殖医療研究会 2017年2月18日 リーガロイヤルホテル広島

㉒ 小川毅彦：「精子形成研究のトピックス」第105回日本泌尿器科学会総会 Update 企画17 シンポジウム 男性医学2017（日本Men's Health 医学会共催）平成29年4月22日 鹿児島県城山観光ホテル

㉓ 小川毅彦：「精巣組織器官培養の可能性」第105回日本泌尿器科学会総会

Emerging Urology 企画8 「泌尿器科再生医療の最前線」平成29年4月22日鹿児島県城山観光ホテル

㉔ Takehiko Ogawa; "Production of Gamete in Testis Organ Culture" Germinal Stem Cell Biology Gordon Research Conference June 20, 2017, Hong Kong, China

㉕ 小川毅彦：「精巣組織培養の進歩と課題」第39回中部生殖医学会学術集会 平成29年6月24日 名古屋市立大学医学部研究棟11階講義室A

㉖ Takehiko Ogawa; "In vitro Spermatogenesis with Refined Organ Culture Methods" The International Research Symposium on Regulation of Germ Cell Development in vivo and in vitro, July 27, 2017, Centennial Hall Kyushu University School of Medicine.

㉗ 小川毅彦：「精巣組織培養の進歩と課題」第19回横浜 ART 研究会 平成29年8月26日 ホテル横浜キャメロット ジャパン

㉘ 小川毅彦：精巣組織培養の工夫と可能性」第48回精子研究会 平成29年9月30日 沖縄コンベンションセンター

㉙ 小川毅彦：「精巣器官培養法を用いた精子形成」生命科学系学会合同年次大会（第40回日本分子生物学会、第90回日本生化学会）ConBio2017 ワークショップ「生殖における脂質生物学」平成29年12月6日 神戸ポートアイランド（神戸商工会議所）

〔図書〕（計16件）

酒井康行、木村啓志「in vitro 臓器モデルを基盤とした個体応答理解に向けて」in「腎と透析」（東京医学者 編），84(2), 339-342, 2018年2月

Ogawa T: *In vitro* differentiation of Spermatogonia, Chapter 13 in “The Biology of Mammalian Spermatogonia”, edited by Jon Oatley & Mike Griswold. Springer (2017)

木村啓志, 酒井康行, 藤井輝夫

「Organ-on-a-Chip: マイクロ流体アプローチが拓く新展開」 in “日本内科学会雑誌” (日本内科学会 編), 106(9), 1783-1788, 2017年9月

木村啓志, 南学正臣, 藤井輝夫

「Organ-on-a-chipの潮流と*in vitro*腎臓モデルへの応用」 in “月刊「腎臓内科・泌尿器科」” (科学評論社 編), 5(5), 504-508, 2017年5月

木村啓志 「創薬に向けた

Organ/Body-on-a-chipの現状」 in “HAB News Letter” (エイチ・エー・ビー研究機構 編), 23(2), 9-11, 2017年2月

小森喜久夫, 木村啓志, 藤井輝夫, 酒井康行 「細胞アッセイ応用を指向した生理学的応答を示す臓器・生体モデルの開発」 in “Chemical Sensors” (電気化学会 化学センサ研究会 編), 32(3), 104-110, 2016年

山中弘行, 湯村 寧, 小川毅彦: 「精巣組織の凍結」 *Pharma Medica* Vol.34, No.4, 31-34 (2016)

小川毅彦: 「精巣の加齢現象」 *Medical Science Digest (MSD)* Vol.42, No.3, pp17-19 (115-117), (2016)

木村啓志, 酒井康行, 藤井輝夫 「創薬を加速するツールとしての

Organ-on-a-chipの進展」 in “薬剤学” (日本薬剤学会 編), 76(4), 238-242, 2016年7月

木村啓志, 酒井康行, 藤井輝夫 「マイクロ流体デバイス技術による

Organ/Body-on-a-chipの実現に向けた取り組み」 in “月刊「細胞」” (ニュー・サイエンス社 編), 48(3), 48-151, 2016年3月

佐藤卓也, 小川毅彦: 「精子幹細胞研究の展望」 *臨床婦人科産科* Vol.69, No. 8: 786-790 (2015).

古目谷 暢, 小川毅彦: 「酸化ストレスと精巣」 *腎臓内科・泌尿器科*, 2(1): 27-33 (2015)

古目谷 暢, 小川毅彦: 「精子幹細胞」 *Hormone Frontier in Gynecology* Vol.21, No.2, pp131-136 (2014).

佐藤卓也, 横西哲広, 小川毅彦: 「精子幹細胞と精子形成: *ex vivo* cultureの可能性」 *実験医学* Vol.32, No.6, 859-864

(2014).

横西哲広, 小川毅彦: 「精巣組織の凍結保存」 *臨床産婦人科* Vol.68, No. 1, pp54-63 (2014).

Ogawa T: *In vitro* production of functional sperm from neonatal mouse testes, Chapter 4 in “Stem Cells in Reproductive Medicine, 3rd edition” edited by Carlos Simon, Antonio Pellicer, & Renee Reijo Pera. CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS (2013)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 精子形成誘導用培地

発明者: 小川毅彦、片桐久美子、三條博之、八尾竜馬、朝山雄太、杉山 唯

権利者: 公立大学法人横浜市立大学 他

種類: 特許権

番号: 2018-114762

出願年月日: 2018年6月15日

国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/pr/oteome/ogawa/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 毅彦 (OGAWA, Takehiko)

横浜市立大学・生命医科学研究科・教授
研究者番号: 50254222

(2) 研究分担者

木村 啓志 (KIMURA, Hiroshi)

東海大学・工学部・准教授
研究者番号: 40533625

(3) 連携研究者

佐藤 卓也 (SATO, Takuya)

横浜市立大学・生命医科学研究科・特任助教
研究者番号: 70599505