



取 扱 注 意	
解 禁	テレビ・ラジオ・ 通信社・インターネット
	新聞

平成 28 年 2 月 18 日
公立大学法人横浜市立大学
先端研究推進課

マウス精巣組織を体外で維持し、 精子産生を6ヶ月間以上持続させることに成功！

～『Scientific Reports』に掲載されます～
(英国時間 2 月 19 日午前 10 時：日本時間 2 月 19 日午後 7 時オンライン)

横浜市立大学 大学院生命医科学研究科 小川毅彦教授、医学研究科泌尿器科学 矢尾正祐教授と大学院生 古目谷暢医師らは、新生仔マウスの精巣組織をマイクロ流体デバイスで培養し、6ヶ月間以上にわたり精子形成を維持することに成功しました。今後マウス以外の動物種での *in vitro* 研究に応用することで、男性不妊の病態解明や治療法の開発が期待されます。また、精巣以外の組織培養へ応用して、再生医療や創薬分野への波及効果が期待できます。

この研究成果は、東京大学生産技術研究所 藤井輝夫教授、東海大学工学部機械工学科 木村啓志准教授、理化学研究所バイオリソースセンター 遺伝工学基盤技術室 小倉淳郎室長との共同研究によるものです。

☆研究成果のポイント

- マイクロ流体システムを用いて生体内微小循環系を疑似的に再現したデバイスを作製した。
- 作製したマイクロ流体デバイスを用いて、新生仔マウス精巣を培養して精子形成を誘導し、6ヶ月を越えて精子形成を維持することに成功した。また、精巣組織からのテストステロン産生能も培養4ヶ月時点で維持されていることを確認した。
- マイクロ流体システムを精巣組織培養に応用した成果であり、男性不妊症の病態解明や治療法の開発への貢献が期待できる。また、精巣以外の組織培養へ応用して、再生医療や創薬分野への波及効果が期待できる。

研究概要

小川教授らは 2011 年にアガロースゲルを用いた気相液相境界部培養法により、マウスでの *in vitro* 精子形成に世界で初めて成功しました(参考文献 1)。しかし、生体内と比べて精子形成効率が低く、精子形成も 2 ヶ月ほどで消失しました。一方、生体内では精巣全体で精子形成を認め、マウスでは生涯にわたって維持されます(図 1a)。このことから、気相液相境界部培養法では真の意味で生体内での精子形成を再現できておらず、その結果が必ずしも生体内現象を反映している訳ではないという課題が明らかになりました。そこでこの課題を克服するため、*in vivo* 精子形成に匹敵する *in vitro* 精子形成システムの開発を試みました。

気相液相境界部培養法は、組織外周から単純拡散により物質供給を行います。このため、培養組織の外周部では精子形成が認められる一方、培養組織の中央部では栄養が不足し、変性・壊死してしまい、精子形成に悪影響を及ぼしていると考えられました(図 1b)。生体内では血流で栄養素を能動的に運搬し、毛細血管を介して組織の隅々にまで効率的な物質供給を行っています。

そこで、半導体製造技術から派生した工学技術であるマイクロ流体システムを用いて生体内での物質供給を疑似的に再現することにしました。デバイス内に数十～数百 μm レベルの微細な回路を作成して培養液を流し、サンプルの精巣組織とは多孔膜で隔てることで、生体内における毛細血管・血管壁・間質液の関係を再現しました(図 2a)。

この多孔膜型マイクロ流体デバイス(図 2b)で新生仔マウスの精巣を培養したところ、組織の変性・壊死を認めず、精巣組織全般に渡って精子形成の誘導を認めました。この精子形成は長期間持続し、培養 6 ヶ月後でも精子産生が認められました。また、これらの精巣組織から得られた精子を用いて顕微授精を行ったところ健全な産仔が得られました(図 3)。さらに、精巣のもう一つの重要な機能である男性ホルモン産生能を検定したところ、生体内の場合と同等のホルモン産生が見られました。培養 4 ヶ月時点でもホルモン産生能は維持されていることも確認されました。

これまで多くの研究者が、組織の構造と機能を体外で維持する試みを行ってきましたが、今回のように半年以上の長期にわたり機能維持を実現した報告はありません。今回開発したマイクロ流体デバイスはマウス精巣での精子形成を長期間維持できたことから、精子形成研究の進展に貢献でき、将来的にはヒトを含む他動物種の精子形成研究への応用が期待されます。また、精巣以外の組織培養へ応用して、再生医療や創薬分野への波及効果も期待されます。

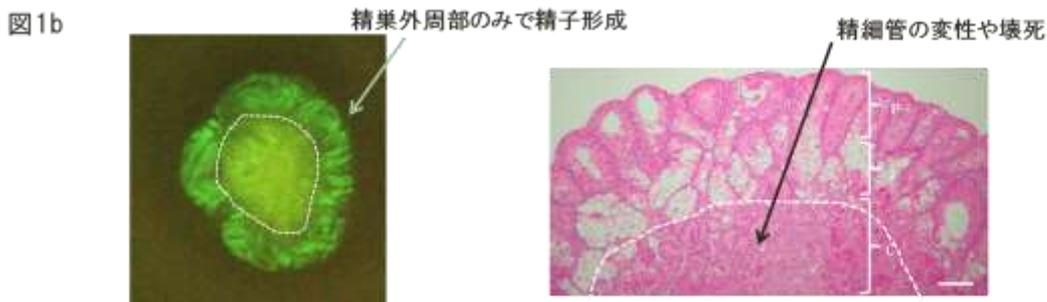
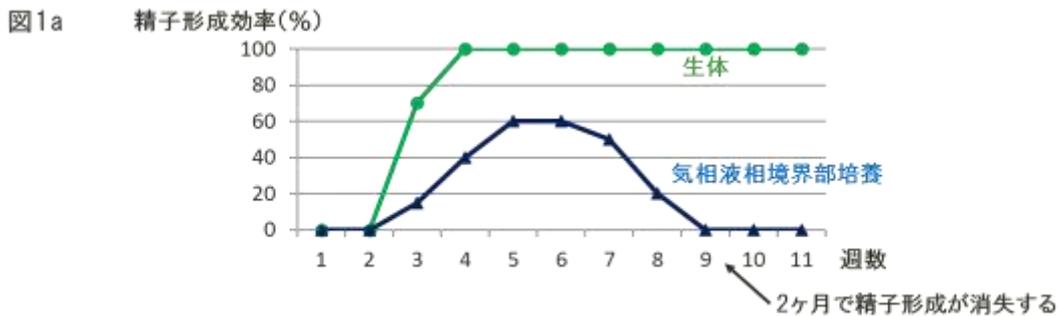
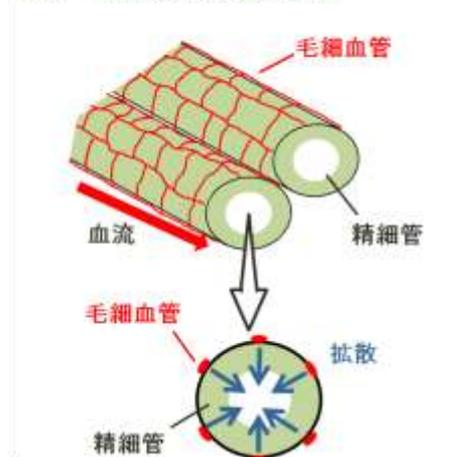
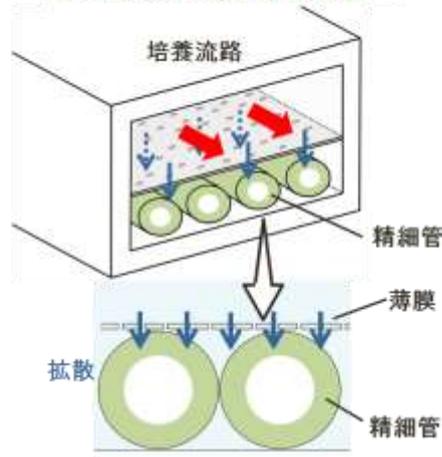


図2a 生体内での物質供給



疑似的に再現した物質供給



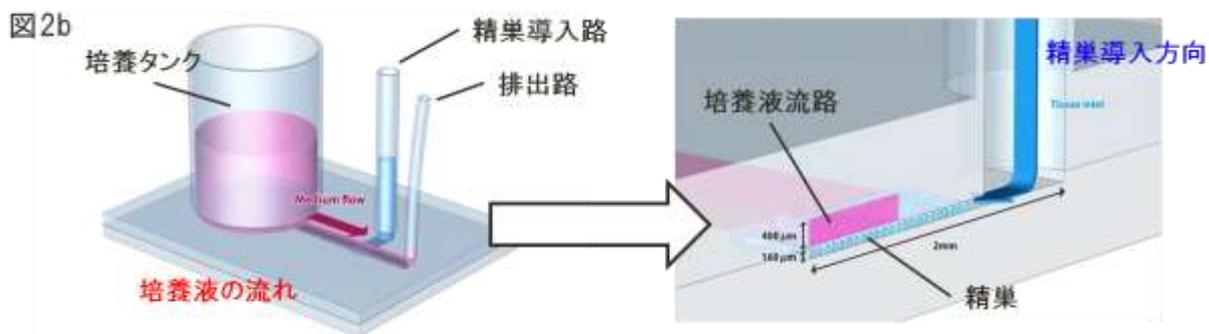
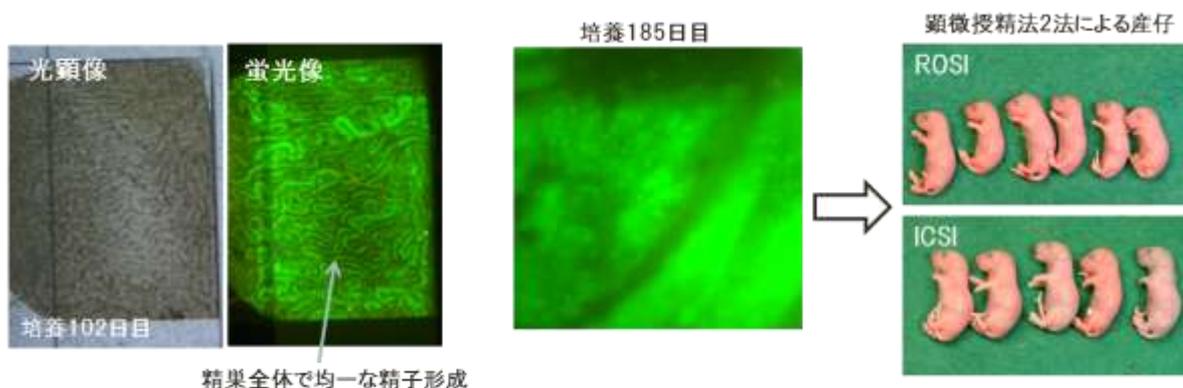


図3



参考文献 1

***In vitro* production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes.**

Sato T, Katagiri K, Gohbara A, Inoue K, Ogonuki N, Ogura A, Kubota Y, Ogawa T
Nature 471, 504-507 (2011)

掲載論文

Long-term ex vivo maintenance of testis tissues producing fertile sperm in a microfluidic device.

Mitsuru Komeya, Hiroshi Kimura, Hiroko Nakamura, Tetsuhiro Yokonishi, Takuya Sato, Kazuaki Kojima, Kazuaki Hayashi, Kumiko Katagiri, Hiroyuki Yamanaka, Hiroyuki Sanjo, Masahiro Yao, Satoshi Kamimura, Kimiko Inoue, Narumi Ogonuki, Atsuo Ogura, Teruo Fujii & Takehiko Ogawa
Scientific Reports (2016)

※この研究は、文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「動物における配偶子産生システムの制御」、文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (B)「器官培養法を用いたヒト *in vitro* 精子形成法の開発」 若手研究 (B)「マイクロ流体システムにより生体内環境を再現した精巣組織培養法の開発」の助成を受けて行われました。

お問い合わせ先
(本資料の内容に関するお問い合わせ) 公立大学法人横浜市立大学 大学院生命医科学研究科 小川 毅彦 TEL : 045-787-2784 FAX : 045-787-2784 E-mail : ogawa@med.yokohama-cu.ac.jp
(取材対応窓口、資料請求など) 公立大学法人横浜市立大学 先端研究推進課長 立石 建 TEL : 045-787-2510 FAX : 045-787-2509

【横浜市立大学先端医科学研究センター】

横浜市の中期計画に基づき、「がん」や「生活習慣病」などの疾患克服に向けて取り組んでいる大学の研究施設です。基礎的研究を推進し、さらにその成果を少しでも早く診療の場や市民の方々に還元する「橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチ）」体制の構築を目指しています。現在、本学の持つ技術シーズを活用した最先端の医科学研究を行う 23 件の研究開発プロジェクトを推進し、研究成果を市民等の皆様へ還元することを目指しております。

URL : <http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/index.html>