

巻頭言

[巻頭言](#)

辻村 晃

最近のアンドロロジーの話題

1) [精路の三次元構造](#)

仲田 浩規

2) [「In vitro 精子形成の最近の進展 –マウスからラットへ–」](#)

小川 毅彦

3) [人工知能技術の男性不妊診療への応用](#)

竹島 徹平

ラボ紹介

[「精子形成の調節機構の解明と男性不妊症の治療薬を目指して」](#)

熊本大学大学院生命科学研究部・生体微細構築学講座 教授

若山 友彦

学術集会報告

[日本アンドロロジー学会 第42回学術大会報告](#)

名古屋市立大学医学部附属西部医療センター 泌尿器科教授

梅本 幸裕



理事長  
辻村 晃

## 巻頭言

仲秋の候、日本アンドロロジー学会会員の皆様方におかれましては、日頃から学会運営にご支援いただきありがとうございます。

コロナウイルスも5類感染症となり、学術集会もオンラインから現地開催になってきております。本年6月に名古屋市で開催された第42回学術大会は、現地で行われ、大変盛り上がった学術大会となりました。学術大会の開催にあたり、多大なるご尽力で大会を大成功させた、大会長の梅本幸裕先生をはじめ、教室スタッフの先生方にはあらためて感謝申し上げます。

さて、今回のニュースレターは、最近の話題として、

1) 精路の三次元構造（公立小松大学保険医療学部臨床工学科 仲田浩規先生）

2) In vitro 精子形成の最近の進展 –マウスからラットへ–  
（横浜市立大学医学研究科臓器再生医学 小川毅彦先生）

3) 人工知能技術の男性不妊診療への応用（横浜市立大学附属市民総合医療センター生殖医療センター 竹島徹平先生）

の3つのトピックについて、それぞれの先生方をお願いいたしました。

ラボ紹介としましては、熊本大学大学院生命科学研究部生体微細構築学講座 若山友彦先生よりご寄稿いただいております。

最後に、第42回学術大会のご報告を名古屋市立大学医学部附属西部医療センター泌尿器科 梅本幸裕先生よりいただいております。

コロナウイルスとインフルエンザ感染症が増加してきておりますが、今回の学術大会のように直接顔を合わせて、活発な交流や議論ができるように願ってやみません。

末筆となりましたが、学会会員の皆様のさらなるご活躍とご発展を祈念しております。

[↑目次に戻る](#)

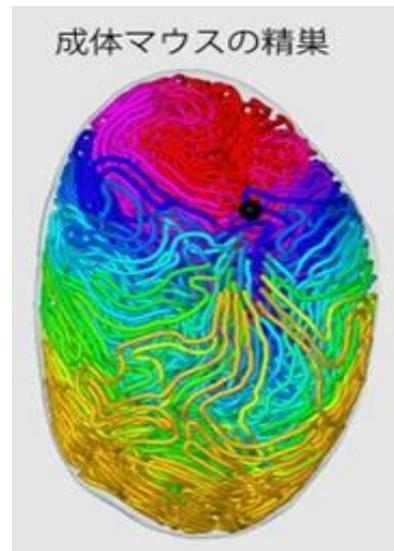


仲田 浩規

公立小松大学  
保健医療学部  
臨床工学科

## 精路の三次元構造

精子の通り道は精路と呼ばれ、精巣内の精細管から始まり、精巣外の精巣輸出管、精巣上体管、精管と繋がっていきます。精細管・精巣輸出管・精巣上体管は複雑に蛇行しており、肉眼でも顕微鏡でもその三次元の全体像を正確に把握することは難しく、概括的な理解に留まっています。2015年、私たちは成体マウス精巣の全ての精細管を高解像度で再構築することに成功し、その詳細な三次元構造を報告しました。1つの精巣に精細管は11本、1本の精細管は全体として漏斗型、精巣全体はコップを順に重ねたような規則的な層構造をしていました。その後も研究を重ね、マウスの胎児期（E15.5）の精巣索から、加齢期（30か月齢）の精細管まで解析してきました。また、ラット・ハムスターの精巣索・精細管の三次元構造も報告できました。2023年、ヒトの精巣輸出管・精巣上体管の三次元構造を報告させていただきました。ヒトの精巣輸出管は平均14.7本あり、その全長は3.0mでした。頭部側の精巣輸出管は1本に合流してから精巣上体管に結合し、残りの精巣輸出管は個々に精巣上体管に結合していました。結合パターンの違いにより上皮のスイッチパターンも異なることを明らかにすることができました。今後は、齧歯類以外のヒトを含めた哺乳類の精細管の三次元構造を明らかにしていくとともに、男性不妊症モデル動物の精巣を三次元解析していくことを目標としています。



### 参考文献

Nakata H, Iseki S, Mizokami A. Three-dimensional analysis of junctions between efferent and epididymal ducts in the human caput epididymis. *Andrology* (in press)

[↑目次に戻る](#)



小川 毅彦  
横浜市立大学  
医学研究科  
臓器再生医学

## 「In vitro 精子形成の最近の進展 –マウスからラットへ–」

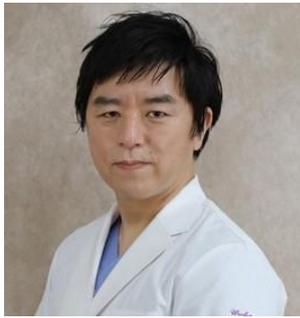
私の研究室では in vitro で精子形成を誘導・維持することを目標に研究をおこなっている。私自身がこの研究を始めたのは2007年だった。マウス精巣組織片を培養し、精子幹細胞から精子までの精子形成に成功したのが、2010年。論文発表は2011年だった<sup>1</sup>。この手法をマウスから他の動物に応用展開すべく、培養法の改良を今まで続けてきた。マウスでの成功はそれまで用いていた牛胎仔血清の代わりにKSRもしくはAlbuMAXという血清代替物を添加したという単純な理由だったことから、他種動物への応用も時間の問題と当初は考えていた。だがその予想は大きく外れ、ラット精巣組織の培養でさえもマウスのように上手くはいかなかった。MEM- $\alpha$ という基礎培地にAlbuMAXというウシ血清アルブミン製剤を40mg/mL加えただけの培養液でマウスの精子形成は進行した。この培養液で他の動物の精子形成が全く進行しないのは何故か。逆に言えば、何故マウスではこの方法が有効なのか、その根本理由を解明することが重要であると思われた。それなしに培養液の改良はできないからだ。私たちは、AlbuMAXに頼ることなく合成化学培地を独自に作製することで、in vitro 精子形成に重要な因子の数々を特定していくことになった。結果として、2020年に合成化学培地でのマウス in vitro 精子形成に成功した<sup>2</sup>。それから分かったことは、in vitro 精子形成に重要なのは、テストステロンやトリヨードサイロニンなどのホルモンのほかに、抗酸化剤 (Vit. E, Vit. C, Glutathione) とリゾリン脂質であるということだった。これにより、ラット用への培養液の改良が達成できた<sup>3</sup>。そして、未成熟なラットの精巣を培養して分化誘導した精子細胞を用いた顕微授精により、ラット産仔を得ることに成功した<sup>4</sup>。マウスでの成功から、なんと10年以上もかかってしまった。いよいよこれから、in vitro ヒト精子形成法の開発にむけて、スピードアップしていかなければいけない。

### 文献

1. Sato T, Katagiri K, Gohbara A, Inoue K, Ogonuki N, Ogura A, Kubota Y, Ogawa T. In vitro production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes. *Nature*. 2011; 471: 504-507.
2. Sanjo H, Yao T, Katagiri K, Sato T, Matsumura T, Komeya M, Yamanaka H, Yao M, Matsuhisa A, Asayama Y, Ikeda K, Kano K, Aoki J, Arita M, Ogawa T. Antioxidant vitamins and lysophospholipids are critical for inducing mouse

- spermatogenesis under organ culture conditions. FASEB J. 2020 Jul;34(7):9480-9497. doi: 10.1096/fj.202000245R.
3. Matsumura T, Sato T, Abe T, Sanjo H, Katagiri K, Kimura H, Fujii T, Tanaka H, Hirabayashi M, Ogawa T. Rat in vitro spermatogenesis promoted by chemical supplementations and oxygen-tension control. Sci Rep. 2021 Feb 10;11(1):3458. doi: 10.1038/s41598-021-82792-2.
  4. Matsumura T, Katagiri K, Yao T, Ishikawa-Yamauchi Y, Nagata S, Hashimoto K, Sato T, Kimura H, Shinohara T, Sanbo M, Hirabayashi M, Ogawa T. Generation of rat offspring using spermatids produced through in vitro spermatogenesis. Sci Rep. 2023 Jul 26;13(1):12105. doi:10.1038/s41598-023-39304-1.

[↑目次に戻る](#)



竹島 徹平

横浜市立大学附属  
市民総合医療センター  
生殖医療センター

## 人工知能技術の男性不妊診療への応用

当教室では、人工知能(artificial intelligence: AI)技術を男性不妊診療へ応用すべく研究を行っております。昨今は第3次AIブームと呼ばれ、多くの情報量をベースに学習器が自らデータの特徴を学習・検証し、推論を行う深層学習の発達によって高い精度で予測可能なモデルの作成が可能となっています。以下、現在われわれが主に取り組んでいる研究につきご紹介いたします

### ① ICSI の良好精子選別における特徴分析

ICSIにおいて、良好精子の選別が妊娠へのカギとなります。ここでの「良好精子」とは形態学的特徴など胚培養士の主観によるところが大きく、定量化が難しいため、我々は多くの胚培養士にご協力いただき、精子のGrade評価を行っていただくクラウドシステムを構築しました。精子ごとにGradingを行ってもらい、その評価分布を深層学習で誤差が少なくなるよう予測するシステムを開発いたしました(図1)。今後は本システムの検証とインターフェースの開発を行い、臨床応用を目指していきます。

### ② Micro-TESE における良好精細管の検出

Micro-TESEにおいて、採取すべき良好精細管は、「拡張・白濁・蛇行」しているという形態学的特徴があります。良好精細管の同定は、術者の経験・観察力・注意力に依存する属人的タスクであるため、術中映像から精子の存在が確認された良好精細管のアノテーションを行い学習させ、深層学習による物体検出アルゴリズムにより良好精細管を比較的良好な精度で検出するアプリケーションの開発を行いました(図2)。こちらも今後検証と臨床応用を目指していきます。

### ③ 非閉塞性無精子症の精子回収予測モデルの作成

Micro-TESEの精子回収予測因子に関する研究は以前から行われており、現時点で決定的といえるバイオマーカーが存在しないのが現状です。そこで、複数の説明因子を組み合わせ、精子回収予測を行う機械学習モデルを作成しています。年齢や喫煙歴、精巣体積、血中ホルモン値や染色体・AZF欠失の有無などから特徴量重要度・多重共線性を考慮し9因子から決定木のアンサンブル学習を行い、AUC0.79の予測モデルを作成しました。最近ではプロテオミクスによる精液中バイオマーカーとこれらの説明変数を組み合わせた予測モデルの開発を行っています。

人工知能は万能ツールではありません。「本当に人工知能が必要なタスクなのか？」を見極め、適材適所に医療に取り入れることを目標としています。

図 1

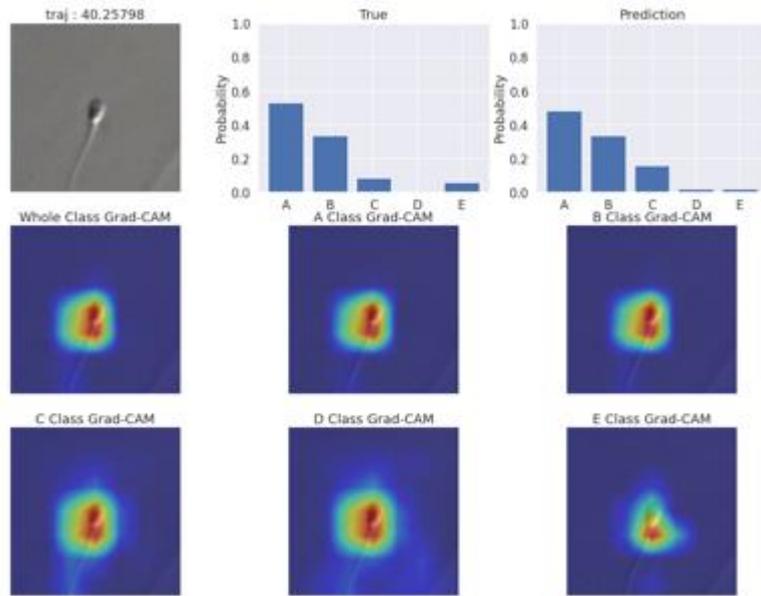
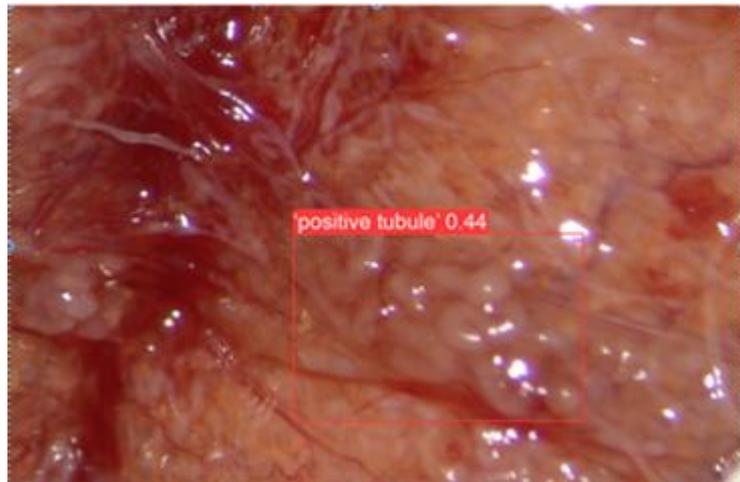


図 2



[↑目次に戻る](#)



若山 友彦

熊本大学大学院  
生命科学研究部  
生体微細構築学講座  
教授

## 「精子形成の調節機構の解明と男性不妊症の治療薬を目指して」

2015年4月に若山が金沢大学から熊本大学に着任して8年が経ちました。当研究室は、解剖学の背景をもった教室で、以前は熊本大学が得意とする免疫学に取り組む研究室でした。研究室のメンバーは、教授の若山のほか、助教の野口和浩先生、菅原太一先生、技術専門職員の園田佳世子さん、大学院生でタイ国からの留学生のチョムプーシー・ナッパン君、医学科学生の黒木俊史君、岡本健太朗君、本田凜々子さんです。また、熊本大学には、将来の医学研究者を育成する「柴三郎プログラム」という高校生から大学院生までシームレスに研究できるコースがあり、熊本学園大学付属高校の酒井優衣さんが柴三郎 Jr. として研究をしています。

さて、熊本大学で研究室を主宰するにあたり、これまでの研究を継続するだけでなく、研究成果の応用も考慮し、男性不妊症の治療薬につながる研究を行っています。この目標に向けて、3つの研究テーマを展開しています。

### 1) 細胞接着分子による精子形成の調節機構の解明

精子形成は、精祖細胞の有糸分裂、精母細胞の減数分裂、精子細胞の形態変化からなり、ホルモンやサイトカインのほか、細胞接着分子も不可欠です。これまで、造精細胞とセルトリ細胞間の相互作用に関与する細胞接着分子 Cell adhesion molecule-1 (Cadml) や Nectin-2、Nectin-3、Poliovirus receptor (Pvr) の役割を明らかにしました。精子形成に必須の細胞接着分子の制御機構については未解決の問題が残っており、今後明らかにしなければいけない課題です。また、セルトリ細胞間のタイトジャンクションには細胞接着分子 Claudin-11 が主要分子として関与し、血液精巣関門を形成します。現在、精子形成における血液精巣関門の意義を再検討し、未知の機能を解明しています。

### 2) 精子形成障害の発症機序と障害からの回復機序の解明

精巣は、放射線、化学物質、高温、虚血、薬剤等に感受性が高く、精子形成は容易に障害されます。その一方で、幹細胞をもつ精巣では、障害された精子形成が回復することもあります。これらの刺激によって生じた精子形成障害がどのような過程を経て精子形成を回復するのかについては、十分に解明されていません。治療法の確立にも関係するので、正常の精子形成の分子機構との違いも含めて、

精子形成障害の機序と障害からの回復の機序を明らかにすることが求められています。精巣の虚血・再灌流、停留精巣、抗癌剤等の薬剤投与による動物モデルを作製して、精子形成障害の発症機序と障害からの回復機序について解析しています。熊本大学は、免疫学研究が盛んですので、精子形成障害を修飾する精巣の間質に局在するマクロファージを中心とした免疫系細胞の役割についても研究しています。

### 3) 男性不妊症の治療薬の開発

精子形成障害からの回復機序の研究を始めたきっかけは、ヒト男性不妊症の最大の原因である精子形成障害を治療できる方法を確立したいとの思いからでした。2022年の出生数は過去最低の77万747人まで減少し、逆に不妊症は夫婦の4.4組に1組の割合で存在し、そのため2021年の体外受精の治療件数は49万8千件も行われています。しかし、出生児数は6万9797人に留まっており、40万件以上で挙児に至っていません。不妊症の治療成績の向上は、少子化対策にも直結します。そのためには、不妊症に対するより一層の理解が必要ですが、国からの十分な研究費の配分はありません。国の異次元の少子化対策の中には、不妊症対策は挙がっていません。国には不妊症にもっと目を向けて欲しいと思います。

さて、ヒト男性不妊症の原因である精子形成障害ですが、Y染色体を除くと、その発症機序や原因遺伝子はほとんど分かっていません。また、精子形成障害を改善する治療薬も確立していません。先進国を中心に世界的に男性不妊症の患者数が増加しているので、治療効果がある薬剤も報告されていますが、作用機序は必ずしも明らかにされていません。男性不妊症の治療に効果のある漢方薬が国内外で報告されているので、漢方薬を中心に精子形成障害の予防効果や障害からの回復に対する効果を検証しています。

最後に、2006年に日本アンドロロジー学会に入会して17年目になりました。基礎医学に所属する研究者として、本学会は臨床医学の先生方とディスカッションし、情報交換ができる貴重な機会を与えてくれました。日本アンドロロジー学会の発展に微力ながら貢献しますので、今後とも、ご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

[↑目次に戻る](#)

# 学術集会 報告



梅本 幸裕

名古屋市立大学医学部  
附属西部医療センター  
泌尿器科 教授

## 日本アンドロロジー学会 第42回学術大会(愛知県名古屋市)の報告

日本アンドロロジー学会 第42回学術大会、ならびに第33回精子形成・精巣毒性研究会を2023年6月23日～24日に名古屋駅近くのウィンクあいちで開催させていただきました。

今回のテーマは「待たなしのアンドロロジー 超少子・超高齢化を診る」と題して招請講演、特別講演、シンポジウム、学会賞応募演題、一般演題と200余名の参加をしていただき盛況の二日間を過ごすことができました。

招請講演①として中部地区最大級の規模である梅村学園中京大学の梅村清英理事長を迎えて、少子化における学校運営についてご講演いただきました。また招請講演②として総合研究大学院大学元学長であり、行動生態学、自然人類学を専門とする長谷川真理子先生を迎えて、まさに人類学からの超少子・超高齢化についての講演をいただきました。ともに普段私たちの臨床、研究とは違った観点からのご講演で参加者のみなさんから好評なお返事をいただきました。今回は1日だけでも多くの分野が勉強でき、2日間ではさらに深まる講演、企画を心掛けました。今回の開催にあたり私共の教室出身の先生、他学の先生にも協力いただき“チーム名市大”で何とか学会運営が行えました。

対面での懇親会でも様々な分野の先生方に参加いただき、久々に楽しい時間を過ごせたのではないかと感じております。

協賛いただいた企業の皆様、またご参加いただいた先生方に感謝申し上げます。



[↑目次に戻る](#)