



神戸大学

ヒトiPS細胞のライディッヒ様細胞への効率的分化と 持続的テストステロン分泌

国立大学法人 神戸大学 青井貴之

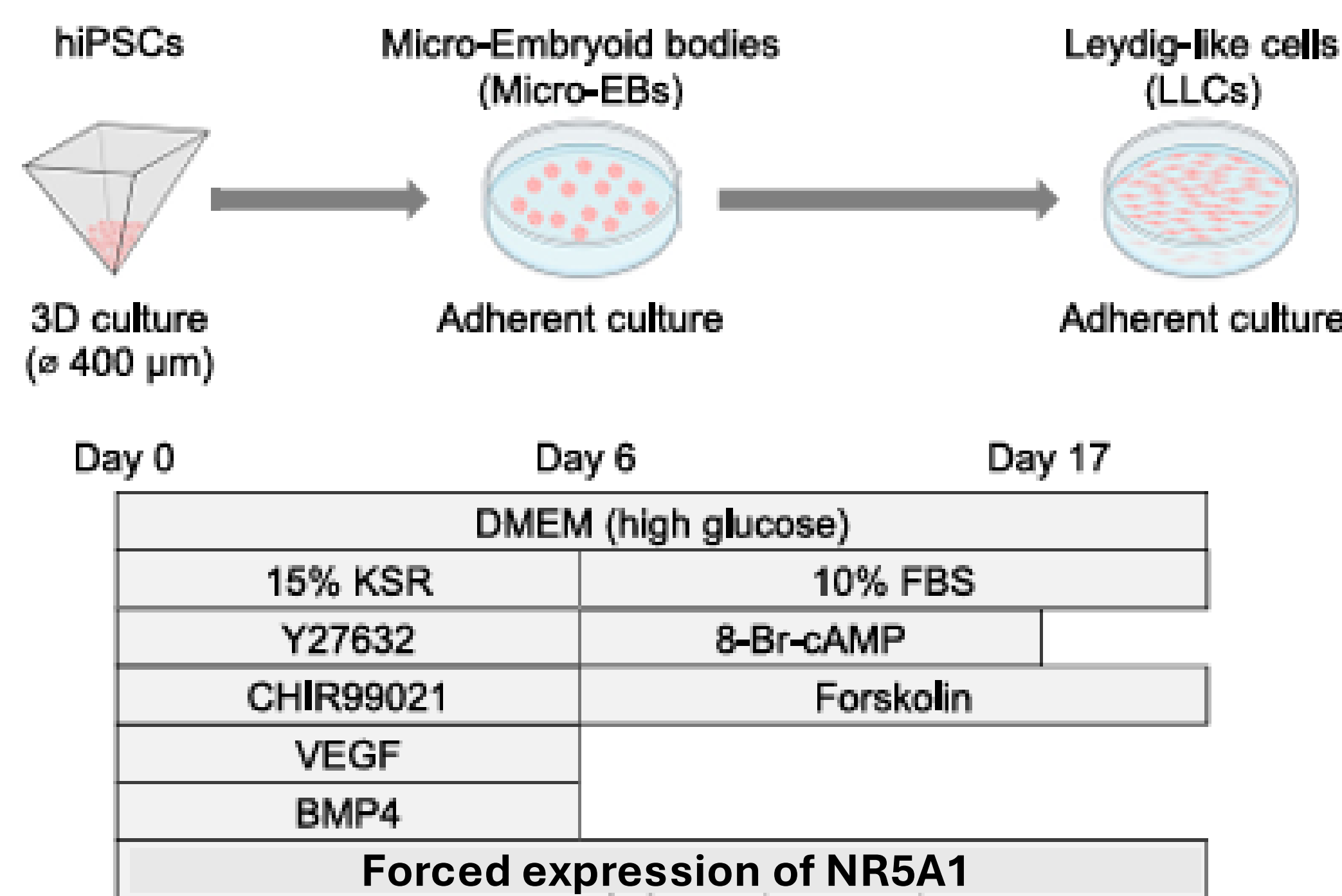
【社会的な背景・課題】 高齢男性のQOLを低下させる加齢男性性腺機能低下(LOH)症候群は公衆衛生上の大きな懸念です。既存の治療法であるテストステロン補充療法(TRT)は、患者負担や効果の持続性に関する課題を抱えています。そのため、本研究は、ヒトiPS細胞由来ライディッヒ様細胞の移植による、より効果的で長期的な治療法の確立を目指しています。

【従来の技術・課題】 従来の治療法は、効果が持続しないTRTが主流であり、患者への負担や副作用が課題でした。また、ヒトiPS細胞からテストステロン産生性のライディッヒ様細胞を生成する先行研究では、細胞寿命が約7週間と短く、テストステロン産生量も不十分で、分化効率が約7~50%と低いことが問題でした。非標的細胞の混入や、移植部位の侵襲性・複雑さも課題とされていました。

技術のポイント:成果・結果

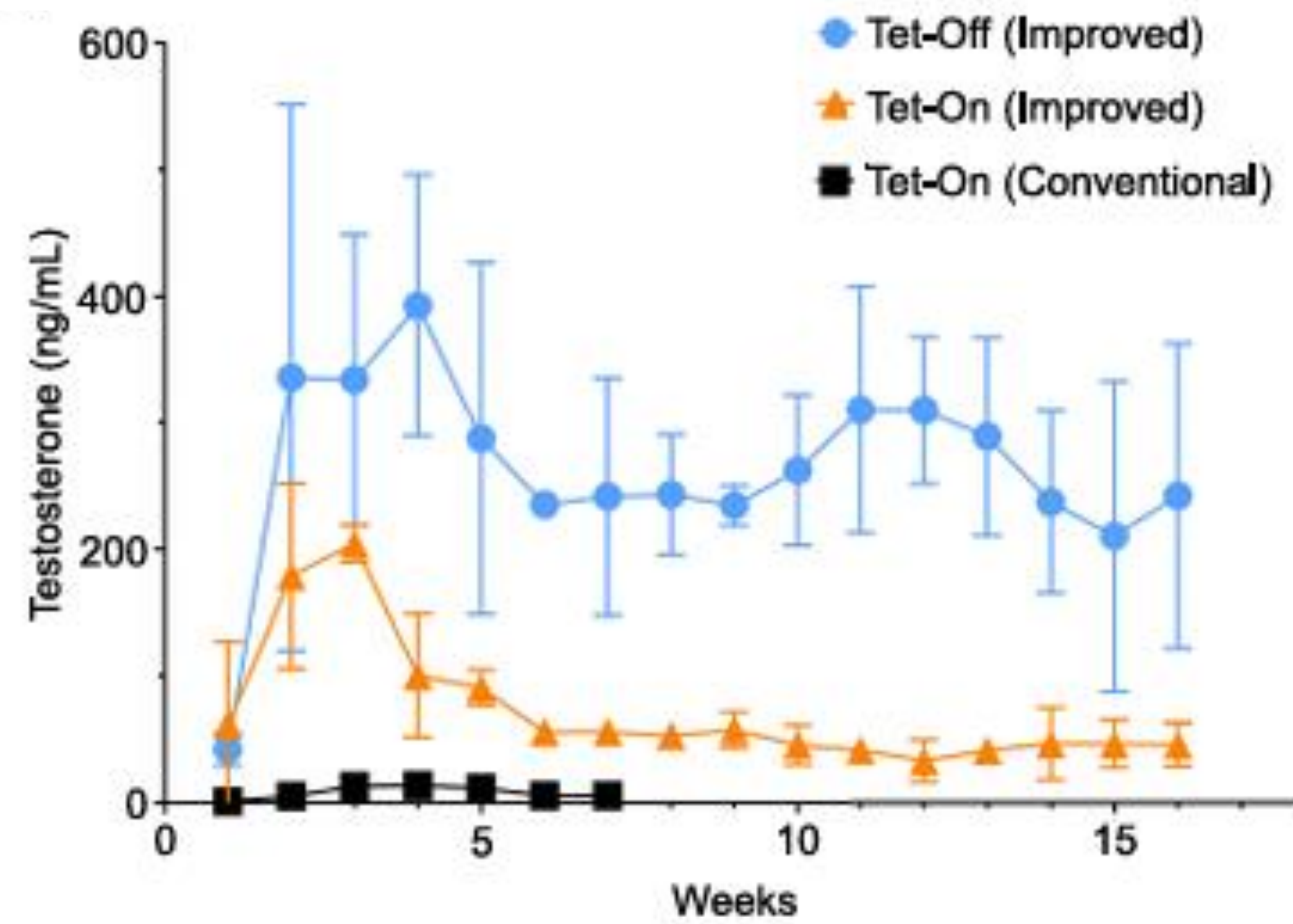
1. 高効率なLLC分化プロトコル開発:

ヒトiPSCから99%以上の極めて高い効率で、均一なテストステロン産生性ライディッヒ様細胞(LLC)を分化させる新規プロトコルを開発しました。



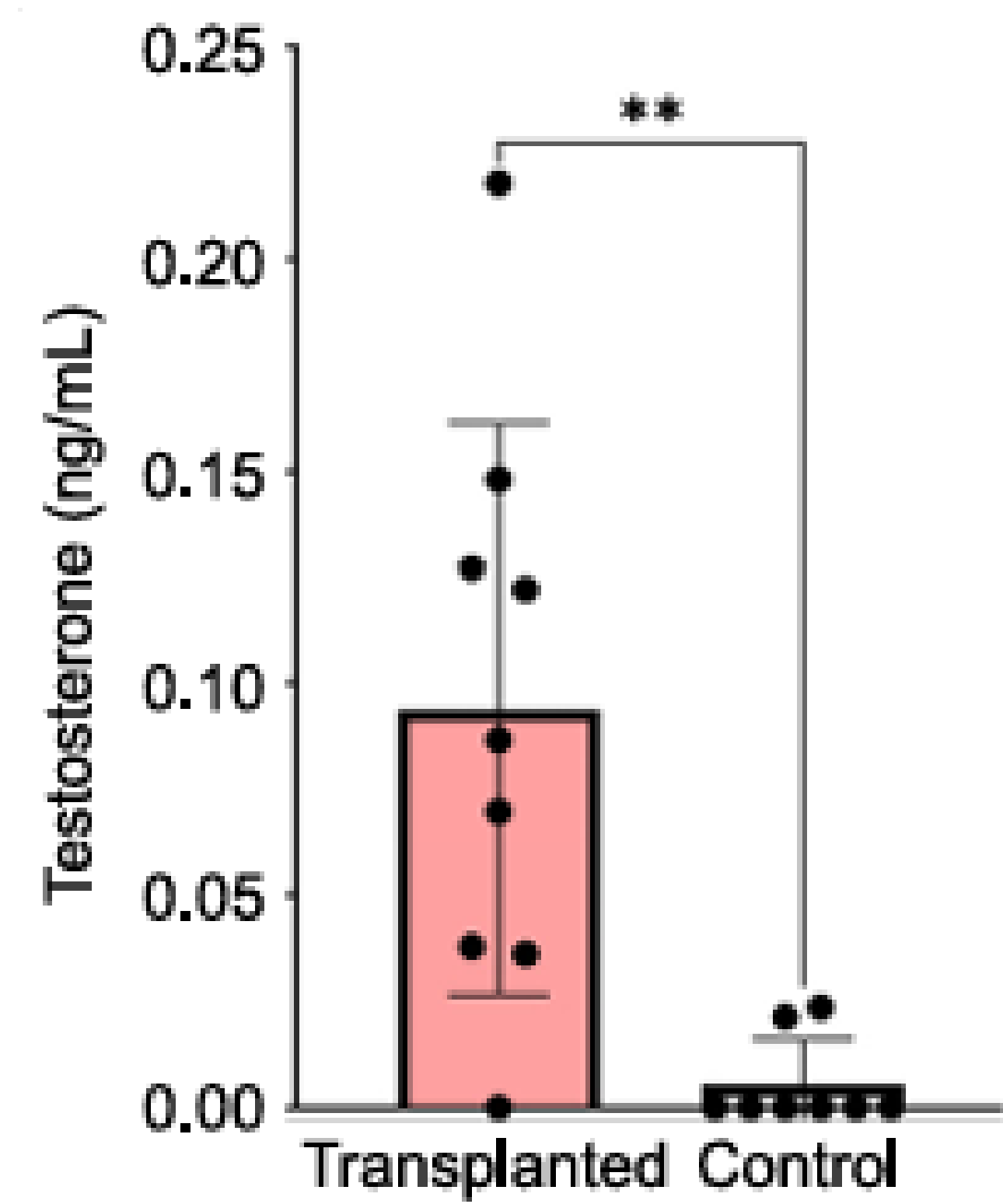
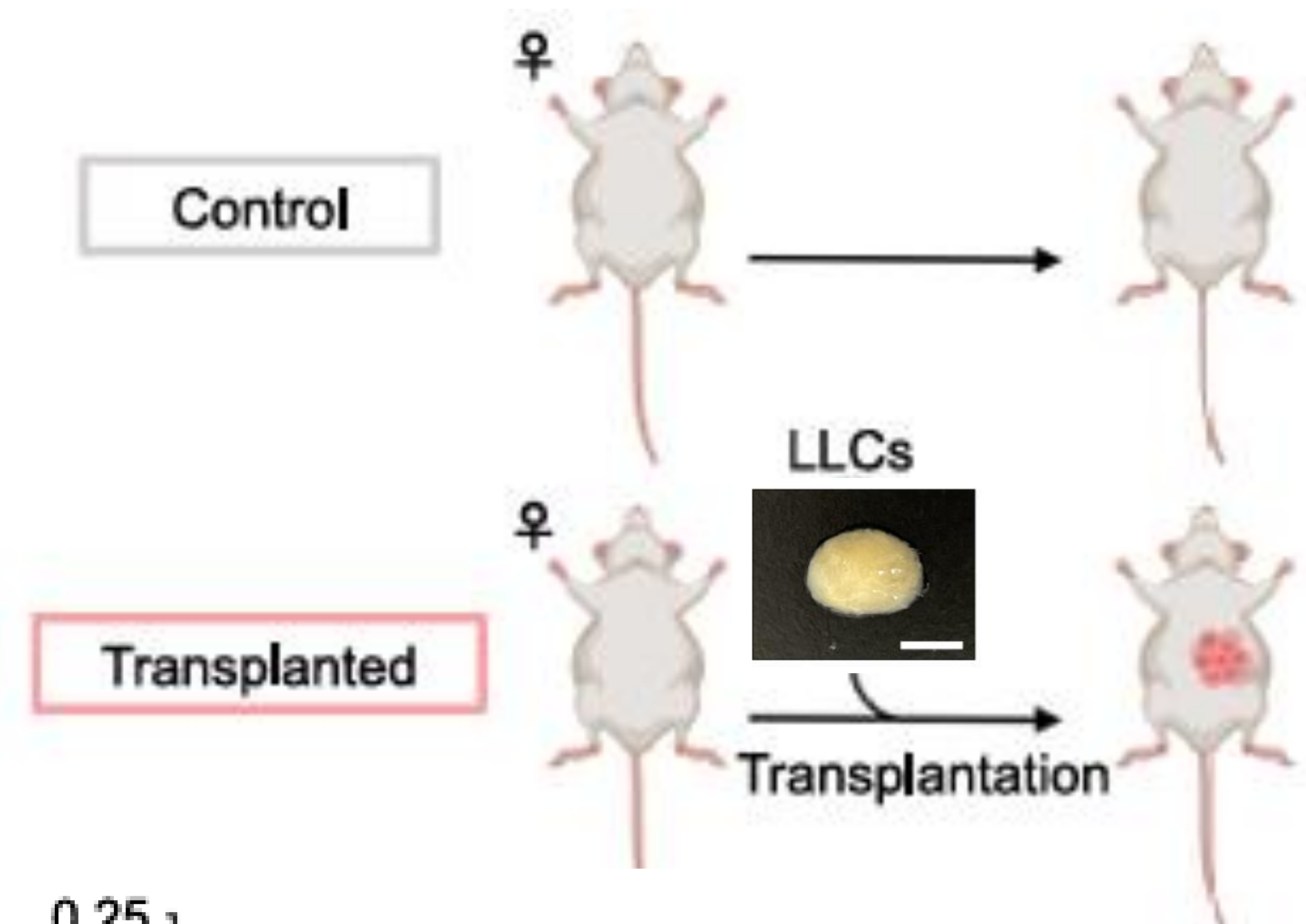
2. 長期安定的なテストステロン分泌:

培養皿上で、従来の約22倍のテストステロンを産生し、16~21週間以上にわたり安定的に分泌を持続するライディッヒ様細胞(LLC)を生成しました。



3. 生体内での皮下移植による機能発揮:

作成したLLCを免疫不全マウスの皮下へ移植することに成功し、血清テストステロンレベルの有意な増加を確認しました。



出典:
Sato (2025),
Stem Cell Reports

実用化に向けた今後の展開

【想定される活用例】 本研究成果は、加齢男性性腺機能低下(LOH)症候群の革新的な治療戦略を促進すると期待されます。従来のテストステロン補充療法の持続性の欠如や患者負担といった課題を克服し、長期にわたり安定したテストステロンを分泌することで、高齢男性のQOL向上に貢献する可能性があります。高い分化効率(99%以上)と精製不要な点は、細胞製造プロセスの簡素化を可能にし、皮下移植の成功は臨床応用の侵襲性低減と安全性向上に繋がります。また、細胞の凍結保存・融解後の機能維持は、「オフザシェルフ」製品としての実用化も視野に入れます。

【連携について】

・加齢男性性腺機能低下(LOH)症候群治療用再生医療製品開発に意欲、興味がある企業

【論文と知財】

・Sato, K. et al. (2025). Efficient differentiation of human iPSCs into Leydig-like cells capable of long-term stable secretion of testosterone. Stem Cell Reports, 20 (2), 102392.
・Ishida, T. et al. (2021). Differentiation of human induced pluripotent stem cells into testosterone-producing Leydig-like cells. Endocrinology, 162 (12), 1.
・WO2023157727 - ヒト多能性幹細胞由来ライディッヒ様細胞の作製方法及びヒト多能性幹細胞由来ライディッヒ様細胞集団

国立大学法人 神戸大学 デジタルバイオ・ライフサイエンスリサーチパーク (DBLR) 推進機構
グローバル・イノベーション (GI) カタパルト
〒657-8501 神戸市灘区六甲台町1-1
dblr-gi-catapult@research.kobe-u.ac.jp

お問い合わせ先



神戸大学

Efficient differentiation of human iPS cells into Leydig-like cells with sustained testosterone secretion

Kobe University Takashi AOI

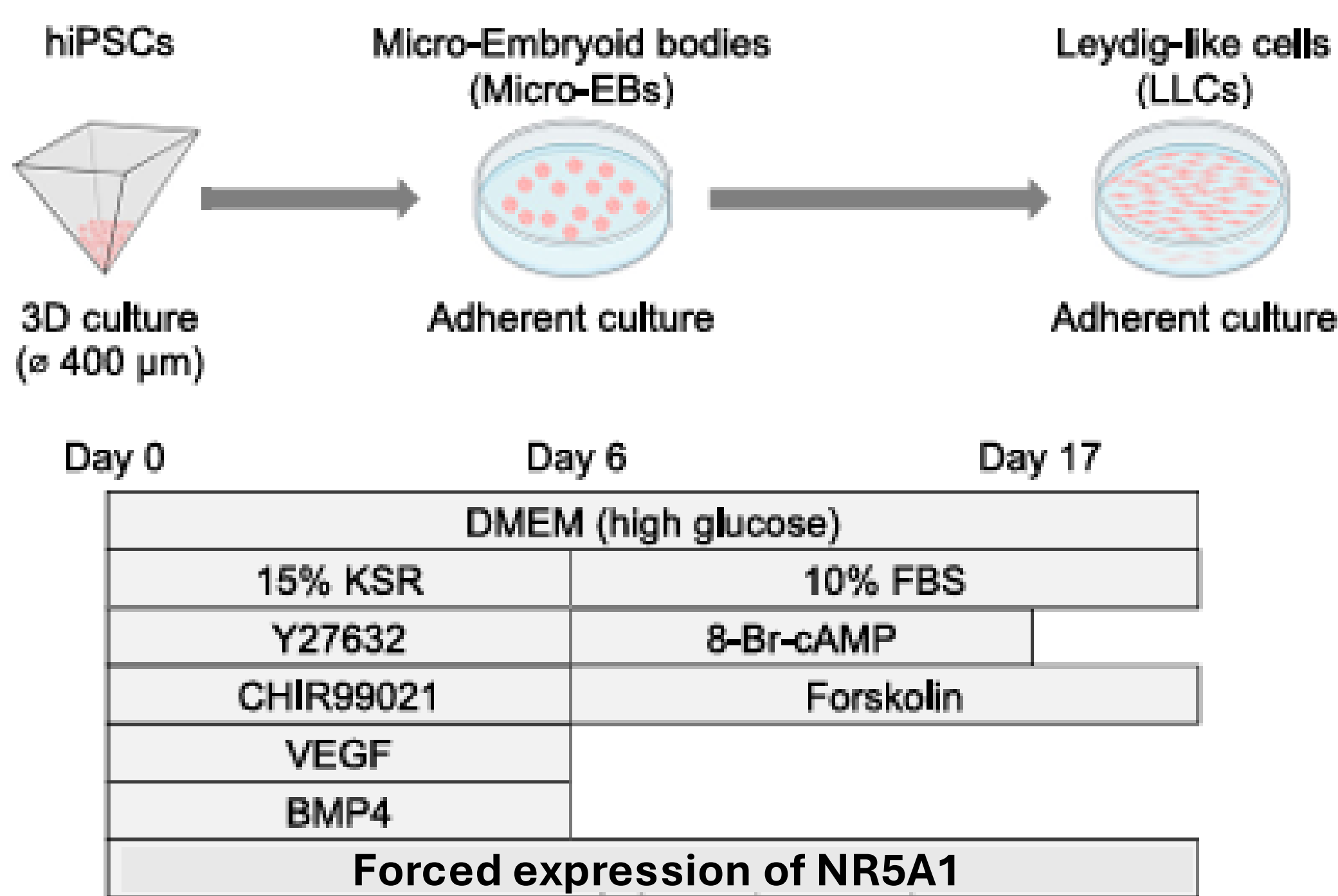
Background: Late-onset hypogonadism (LOH) syndrome, which reduces the quality of life in older men, is an important public health issue. Current treatment with testosterone replacement therapy (TRT) has limitations, including patient burden and short-lasting effects. Our research aims to develop a more effective and long-term treatment by transplanting Leydig-like cells derived from human iPS cells.

Previous Technology: The conventional treatment mainly relies on TRT, which does not provide lasting effects and poses challenges such as patient burden and side effects. Previous studies that generated testosterone-producing Leydig-like cells from human iPS cells also faced several limitations: the cells had a short lifespan of about seven weeks, produced insufficient amounts of testosterone, and showed low differentiation efficiency. In addition, issues such as contamination with non-target cells and the invasive or complex nature of transplantation sites were also concerns.

Major Findings

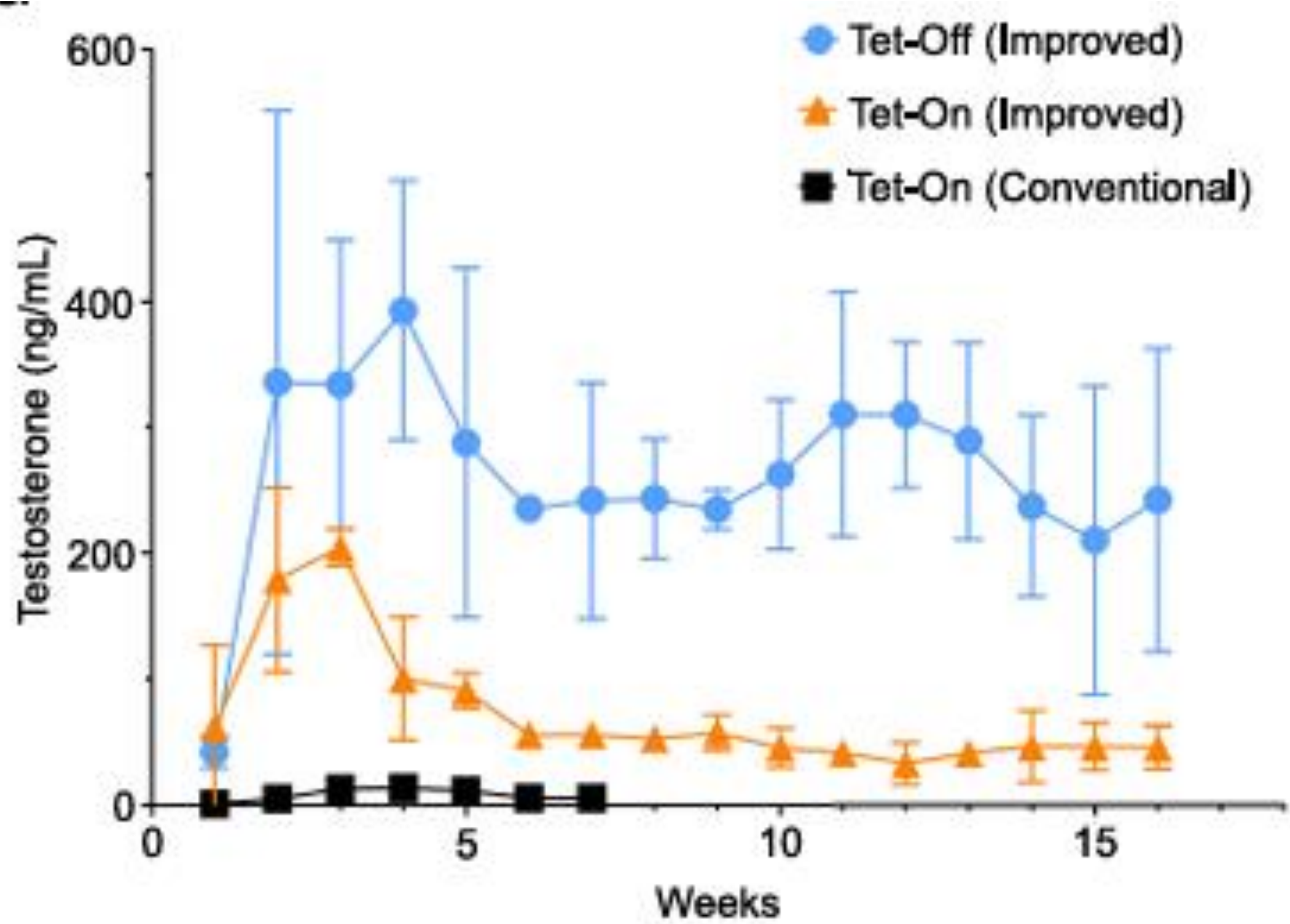
1. Development of a high-efficiency LLC differentiation protocol:

We established a novel protocol that enables the differentiation of human iPS cells into uniform, testosterone-producing Leydig-like cells (LLCs) with an exceptionally high efficiency of over 99%.



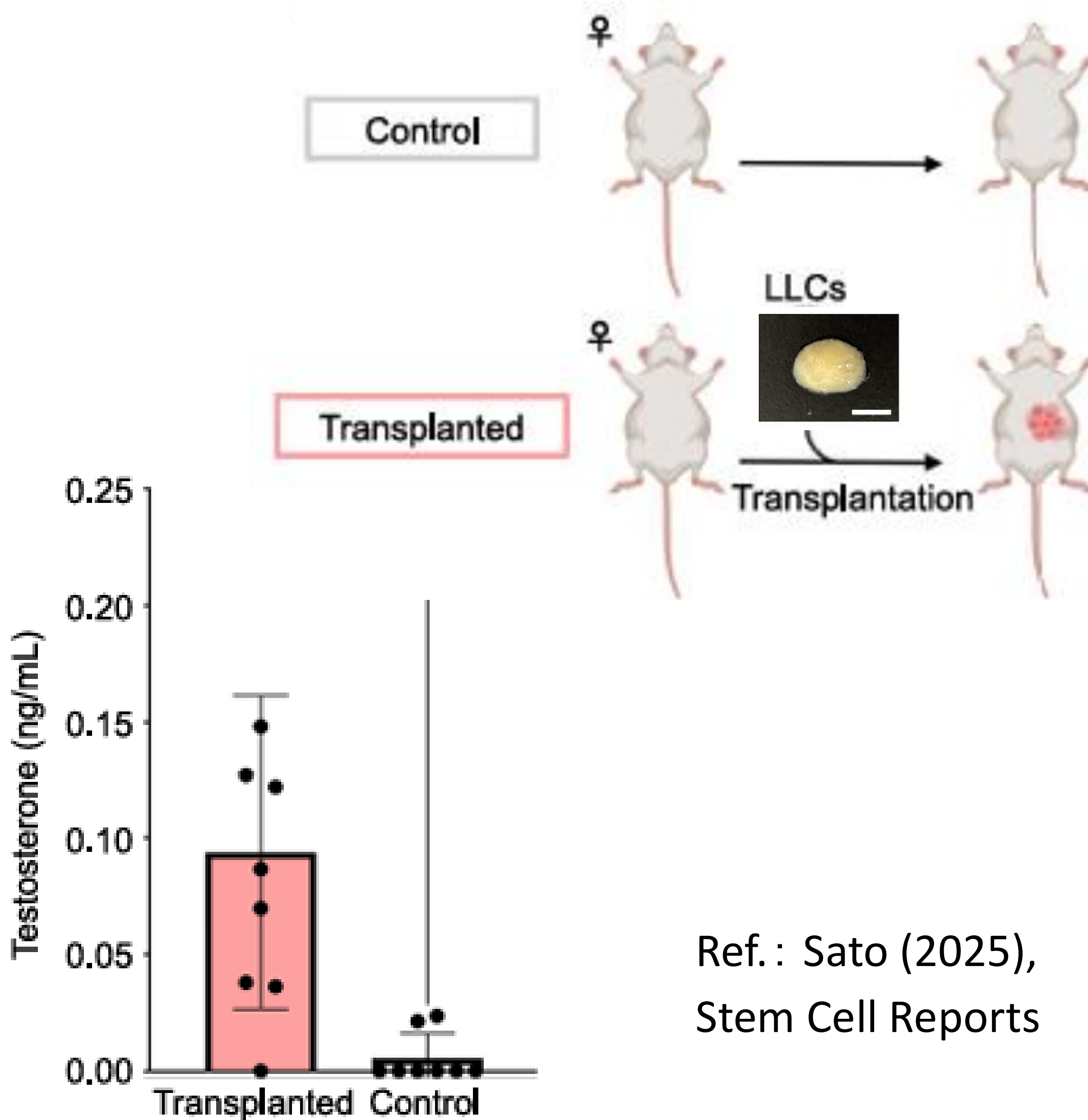
2. Long-term stable testosterone secretion:

We generated Leydig-like cells (LLCs) that produce about 22 times more testosterone than conventional methods and sustain stable secretion for over 16–21 weeks in culture.



3. Functional performance through subcutaneous transplantation in vivo:

We successfully transplanted the generated LLCs into the subcutaneous tissue of immunodeficient mice, resulting in a significant increase in serum testosterone levels.



Ref.: Sato (2025), Stem Cell Reports

Future Prospective

Possible Applications: This study is expected to advance innovative treatment strategies for late-onset hypogonadism (LOH) syndrome. By overcoming the limitations of conventional testosterone replacement therapy (TRT) —such as poor durability and patient burden—and enabling stable long-term testosterone secretion, it will improve quality of life for older men. The high differentiation efficiency (over 99%) without purification, simplifies cell manufacturing, while successful subcutaneous transplantation reduces invasiveness and enhances safety for clinical use. Furthermore, the ability to maintain function after cryopreservation supports the potential for “off-the-shelf” applications.

Potential Partners:

- Companies interested in developing regenerative medicine products for the treatment of late-onset hypogonadism (LOH) syndrome.

Publications & IP:

- Sato, K. et al. (2025). Efficient differentiation of human iPS cells into Leydig-like cells capable of long-term stable secretion of testosterone. Stem Cell Reports, 20 (2), 102392.
- Ishida, T. et al. (2021). Differentiation of human induced pluripotent stem cells into testosterone-producing Leydig-like cells. Endocrinology, 162 (12), 1.
- WO2023157727 - METHOD FOR PREPARING HUMAN PLURIPOTENT STEM CELL-DERIVED LEYDIG-LIKE CELLS, AND HUMAN PLURIPOTENT STEM CELL-DERIVED LEYDIG-LIKE CELL POPULATION

Contact

Global Innovation Catapult
Institute for Digital Bio Life Science Research Park
Kobe University
1-1 Rokkodai, Nada, Kobe 657-8501, Japan

dblr-gi-catapult@research.kobe-u.ac.jp