

巻頭言

[巻頭言](#)

市川 智彦

最近のアンドロロジーの話題

- 1) [健康長寿を目指したアンドロゲン受容体シグナルの探索](#) 高山 賢一
- 2) [中高年男性におけるテストステロンとメタボリック因子に関する臨床研究](#)
辻村 晃
- 3) [血清テストステロン値 480ng/dL 低下は、ホルモン療法における日本人進行性前立腺癌患者の予後を予測する](#)
坂本 信一
山本 賢志

ラボ紹介

[獨協医科大学医学部生理学\(生体制御\)教室](#)

藤ノ木政勝

学術集会案内

[日本アンドロロジー学会 第37回学術大会の開催案内](#)

柴原 浩章



理事長
市川 智彦

巻頭言

厳しい寒さに続く初夏を思わせる3月の陽気で、例年より10日も早く桜が満開になりました。日本アンドロロジー学会会員の皆様におかれましてはいかがお過ごしでしょうか。

次世代シーケンサーの普及により、2018年度は遺伝子医療にとって象徴すべき年になりそうです。がんゲノム医療中核拠点病院として全国で11施設が指定され、今まさに遺伝子医療が実臨床で広く実施されようとしています。中核拠点病院あたり20にも及ぶ連携病院、膨大な解析結果を現場に返すレポートの作成、遺伝子パネル検査における偶発的発見と遺伝カウンセリング、など課題も山積しています。さて、生殖医療を専門とする泌尿器科医としてうれしい話題の一つ取り上げたいと思います。男性不妊症の原因の一つに精索静脈瘤があります。専門的で難易度の高い手術として顕微鏡下精索静脈瘤手術がありますが、一般の開放手術と同じ2,480点(K834)しか請求できませんでした。これは永年続く、大きな問題の一つでした。平成30年度の診療報酬改定により、顕微鏡下精索静脈瘤手術がようやく独立した手術として評価され、12,500点(K834-3)として保険収載されました。たとえば、年間100例実施している施設では、約1,000万円の増収になります。生殖医療専門医を増やしていく上でも追い風になると考えられ、とても嬉しく思います。

第37回学術大会は兵庫医科大学産科婦人科学講座教授 柴原浩章会長の主催により本年6月15日(金)・16日(土)に神戸市ラ・スイート神戸オーシャンズガーデンで開催されます。会員の先生方と様々なテーマで意見交換できることを楽しみにしております。

[↑ 目次に戻る](#)



高山 賢一

東京都健康長寿医療
センター研究所
老化制御研究チーム
健康長寿ゲノム探索
研究

健康長寿を目指したアンドロゲン受容体シグナルの探索

全世界的に進む急速な人口の高齢化がもたらすフレイル、サルコペニア、認知症などの老化関連疾患の増加は現代の医療が取り組むべき最優先の社会的課題であることは言うまでもない。アンドロゲンの加齢による機能低下は筋力、骨量、認知機能の低下を促進し、これらの病態進行に重要であることが知られている。

また日本人の最大の死亡原因である癌については高齢男性においてアンドロゲン依存的に進行する前立腺癌の患者数、死亡数の増加がとりわけ進んでいる。アンドロゲン受容体(AR)の転写制御機構、下流シグナルネットワークの解明は加齢性疾患や前立腺癌の病態解明、診断、治療法の開発につながる可能性を有している[1]。

老年科医でもある我々の研究グループでは老年病の研究から端を発し、高齢者癌である前立腺癌における AR シグナルの解析を進めてきた。近年、次世代シーケンサーが核内受容体研究で必須の実験手法となる中、我々も専らシーケンスを活用し全ゲノムレベルでの遺伝子発現制御を解析している。クロマチン免疫沈降法(ChIP)と次世代シーケンサーを組み合わせる ChIP-seq による AR のヒトゲノムへの結合部位を網羅的に同定するとともにアンドロゲンシグナルによる細胞内での転写産物の発現変化を蛋白コード遺伝子[2, 3]、非コード RNA および microRNA において解析してきた。これらの統合解析を通して蛋白をコードしない長鎖非コード RNA や microRNA が広範にアンドロゲンにより制御されていることが明らかとなった。中でも最も顕著に AR で誘導される CTBP1-AS という長鎖非コード RNA は核に留まり、PSF という核酸結合タンパク質と複合体を形成し、広く核内で転写ならびに転写後の遺伝子発現ネットワークを形成していた[4, 5]。

またアンドロゲンで刺激をうける microRNA は TET2 と呼ばれる DNA を修飾する特定の種類の酵素を抑制していることも報告した。この酵素は、DNA を 5-hydroxylation 修飾するため TET2 を抑制することによりエピゲノム、DNA 修飾を介した新たな遺伝子制御機構を示した[6]。我々はこれらの研究を通してエピゲノムや非コード RNA を介する AR の新たな分子機構を提示し、前立腺癌の新たな治療標的への可能性を見出した。

現在は臨床の先生のご協力のもと腫瘍サンプルから新たな診断、治療

への標的分子の同定、薬学や化学分野のチームと共同で次世代のホルモン療法の研究開発へと進行中です。また今後は骨、筋肉、神経、血管などの他臓器へと研究対象も広げ AR 作用機序の探索から長寿社会でカギとなるアンドロゲンのホルモンとしての役割の全容解明に取り組んでいきたい。

1. Takayama K. The biological and clinical advances of androgen receptor function in age-related diseases and cancer [Review]. *Endocr J*. 2017;64:933-946.
2. Takayama K *et al*. Amyloid precursor protein is a primary androgen target gene that promotes prostate cancer growth. *Cancer Res*. 2009;69:137-142.
3. Takayama K *et al*. CtBP2 modulates the androgen receptor to promote prostate cancer progression. *Cancer Res*. 2014;74:6542-6553.
4. Takayama K *et al*. Androgen-responsive long noncoding RNA CTBP1-AS promotes prostate cancer. *EMBO J*. 2013;32:1665-1680.
5. Takayama K *et al*. Dysregulation of spliceosome gene expression in advanced prostate cancer by RNA-binding protein PSF. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:10461-10466.
6. Takayama K *et al*. TET2 repression by androgen hormone regulates global hydroxymethylation status and prostate cancer progression. *Nat Commun*. 2015;6:8219.

[↑ 目次に戻る](#)



辻村 晃

順天堂大学医学部附属
浦安病院泌尿器科

中高年男性におけるテストステロンとメタボリック 因子に関する臨床研究

当施設では、産婦人科と連携した生殖医療センターを開設し、男性不妊症の治療にあたっている。また、関連施設を含めて男性不妊症、加齢男性性腺機能低下症候群（LOH 症候群）に対する専門外来を担当し、多数例の診療を経験している。

もともと、LOH 症候群と生活習慣因子や動脈硬化との関連性につき、興味を抱き臨床研究を展開してきた。一般に LOH 症候群は、性機能障害や抑うつ以外の特徴的な症状の一つに内臓脂肪の蓄積があげられている。そのため、LOH 症状を有する日本人中高年男性は内臓脂肪型肥満を介したメタボリックシンドロームを発症リスクの上昇が危惧されてきた。

我々はまず、健康診断を受診した日本人中高年男性においても、メタボリック因子数が増加するにつれ総テストステロン値が低下することに加え、テストステロン値が低くなると、BMI、腹囲、血圧、トリグリセリド、空腹時血糖値や HbA1c が上昇することを見いだした。同時に、血中テストステロン値が低下すると、メタボリックシンドロームを生じるリスクが明らかに高まることを確認した。

さらにメタボリックシンドロームに伴う動脈硬化についても、血中テストステロン値が低下するにつれ、頸動脈内膜中膜肥厚度（intima-media thickness; IMT）が増加することを報告した。

最近では、LOH 症状を主訴に受診した患者において、血管壁の硬さ（スティフネス）を表わす上腕一足首間脈波伝搬速度（brachial-ankle Pulse Wave Velocity; baPWV）を測定したところ、IMT 同様、中高年男性の血中テストステロン値の低下と baPWV の上昇度合いに関連性が認められた。さらに症状との関連性を評価したところ、中性脂肪、血糖値、テストステロン値を調整したモデルにおいても、baPWV の上昇と **Erection Hardness Score (EHS)** が関連することを見いだした。動脈硬化が進行することで陰茎硬度が低下することが改めて確認されたことになる。

さらに興味深いのは、同モデルで baPWV の上昇と **International Prostate Symptom Score (IPSS)** も独立して関連していたことである。これは動脈硬化の進行が排尿障害を生じることを意味するものであり、臨床的に重要な知見となった。さらに我々は、IPSS の 7 つの症状を詳細に検討し、baPWV が関連するのは夜間頻尿スコアのみであることを見だし、報告している。一般に男性において **QOL** の低下に最も影響をおよぼすとされる排尿障害は夜間頻尿とされる。夜間頻尿と動脈硬化およ

び低テストステロン血症との関連性など、今後さらに症例数を増やして、臨床研究を進めていきたいと考えている。

↑ [目次に戻る](#)



山本 賢志

坂本 信一
千葉大学医学部
泌尿器科

血清テストステロン値 480ng/dL 低下は、 ホルモン療法における日本人進行性前立腺癌患者の予後を予測する

現在、前立腺癌の治療はアビラテロン、エンザルタミド、カバジタキセルの登場により大きく変化し、多様化してきています。その一方で、治療が煩雑化し選択の明確な基準が確立されていない現状もあります。

LATITUDE/STAMPEDE Study[1,2]の結果から、初回ホルモン療法における血清テストステロン (TST) 低下の重要性が示唆されています。そこで、千葉大学医学部附属病院において進行性前立腺癌 (Stage \geq C) 症例における初回ホルモン療法における TST 低下作用について検討してみました。

対象は 1999 年から 2015 年に前立腺癌と診断され 348 例から、ホルモン療法のみ施行した(stage C 以上)の 222 名の患者とし、全生存期間(OS)および一次治療の奏功期間(PFS)の予後因子について解析しました。

全患者の年齢中央値は 73 歳であり、初診時の PSA 値は 86 ng/ml でした。Gleason score \geq 9 は、41.9 %、中央観察期間は 60.5 か月でした。

PFS において、TST に関連する因子は、有意な予後予測因子とはなりませんでした。

OS において、nadir TST \leq 20 ng/dl (HR0.44, p=0.026) と TST 低下 \geq 480 ng/dL (HR0.35, p=0.030)が独立した予後予測因子となりました。Nadir TST \leq 20ng/dL と TST 低下 \geq 480ng/dL を基に Risk 分類をしたところ、双方を満たす症例は、片方を満たす症例と比較して有意に OS を延長していました (p=0.025)。一方、TST の低下速度は予後に影響を及ぼしませんでした (p=0.364)。

これらのことから、進行性前立腺癌患者の初回ホルモン療法において、nadir TST 値 (\leq 20ng/dL) のみならず、TST 低下 (\geq 480 ng/dL) を到達することが、さらなる予後の改善に寄与する可能性が示唆されました。

当解析結果は、ホルモン療法の感受性が比較的高いと言われている日本人前立腺癌患者の中において、予後不良群 (High Risk 群) を導き出す上で、有用な可能性が示唆されました。

[1] Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med2017;377:352-360

[2] Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with
Hormone Therapy

Nicholas D. James, Ph.D. et al., for the STAMPEDE Investigators*
N Engl J Med 2017; 377:338-351

[↑ 目次に戻る](#)

ラボ 紹介



藤ノ木 政勝

獨協医科大学医学部
生理学(生体制御)教
室

ラボ紹介

獨協医科大学生理学(生体制御)教室では、瀬尾芳輝主任教授の下、現在6人の教員(教授1名、准教授4名、助教1名)で活動をしています。教室のテーマとして大きくは植物機能生理学になり、その範囲の中で各教員が神経内分泌や概日リズム形成など独自のテーマで研究を進めています(各教員の研究テーマの詳細は大学HP:

<http://www.dokkyomed.ac.jp/dusm/kousei/392.html> をご覧ください)。

アンドロロジー分野の研究については、私と竹井助教とで行っており、シリアンハムスター、マウス、ラットをモデル動物として、精子受精能獲得がどのような仕組みで起こるのかについて研究をしています。ちなみに、私と竹井は共に東大駒場の奥野研究室の出身です。

私は、受精能獲得の過程で起こる運動である超活性化を指標とし、当初は運動が超活性化する過程で起こるタンパク質リン酸化について網羅的解析を行っていました。最近では、プロゲステロン等の卵管内に分泌されているホルモンが精子を刺激し、またタンパク質リン酸化も刺激され、超活性化/受精能獲得が起こるだろうとの仮説の元、どのような卵管内物質が超活性化またはタンパク質リン酸化にどのような影響を及ぼすのか調べています。現在までに影響を及ぼす物質として、プロゲステロンやエストロゲンといったステロイドホルモン、セロトニンやメラトニンといったアミン、GABAといったアミノ酸を見出しています。これら物質による刺激は、あるものは超活性化を惹起・促進させ、あるものは抑制します。この時刺激されるタンパク質リン酸化としては、cAMPによって活性化するPKAシグナルとCa²⁺とジアシルグリセロールによって活性化するPKCシグナルを見出しています。また文献的には、Ca²⁺によって活性化されるカルモジュリン依存的キナーゼシグナルも加わると考えられます。さらに、ステロイドホルモンによりチロシンキナーゼによるチロシンリン酸化も刺激される事も見出しています。今後これらシグナルに関わり得る酵素等を検出していき、卵管内で精子受精能獲得がどのような仕組みで起こるのか解明していきたいと考えています。

竹井も超活性化を指標として、イオン組成や浸透圧による超活性化/受精能獲得の調節機構について研究をしています。卵管内液や培養液には様々なイオンが含まれていますが、その中でナトリウムホメオスタシスに着目しています。最近の成果で、ナトリウム濃度に依存して超活性

化が起こる事を明らかにしました。超活性化そのものの調節にナトリウムが深く関わっている可能性を示しています。

私達は、家内制手工業的に研究を行っていますが、運動解析を中心にedgeを効かせて研究を展開しているつもりです。超活性化など運動を中心とした私たちの研究に興味を持たれましたら是非ご連絡ください (fujinoki@dokkyomed.ac.jp)。紹介しました私達の研究について代表的な論文を以下に挙げました。あわせてお読みいただけましたら幸いです。

- Fujinoki M, Takei GL, Kon H (2016) Non-genomic regulation and disruption of spermatozoal *in vitro* hyperactivation by oviductal hormones. *Journal of Physiological Sciences*, 66, 207-212
- Takei GL, Fujinoki M (2016) Regulation of hamster sperm hyperactivation by extracellular Na⁺. *Reproduction*, 151, 589-603
- Fujinoki M, Takei GL (2017) γ -Aminobutyric acid suppresses enhancement of hamster sperm hyperactivation by 5-hydroxytryptamine. *Journal of Reproduction and Development*, 63, 67-74

[↑ 目次に戻る](#)

学術集会
案内

柴原 浩章
兵庫医科大学
産科婦人科学講座

日本アンドロロジー学会 第37回学術大会のご案内

日本アンドロロジー学会 第37回学術大会を2018年6月15日～16日に兵庫県神戸市で開催させていただきます。伝統ある本学会の学術大会長を務めさせていただきますことを、大変光栄に存じます。

今回メインテーマとしました「パパをめざして Uro、Gyne、ARTがお手伝い」に沿い、男性不妊症をめぐる講演や発表が中心ではございますが、例年通りアンドロロジーに関する幅広い領域を網羅できるよう企画致しました。主なプログラムとしまして、招請講演3題、教育講演4題、教育セミナー（ランチョンセミナー）4題、シンポジウム2題、生殖補助医療ワークショップ1題、日本IVF学会ならびに日本生殖心理学会との共催セミナーを予定致しています。

このうち海外からは、UCSFの教授時代に米国アンドロロジー学会会長を歴任されましたPaul Turek先生から、“Finding Sperm in NOA: Mapping vs Microdissection”と題して興味深い招請講演をお願いしています。その他も超一流の先生方に、アンドロロジーに関する幅広い領域からの講演を各々ご担当いただきますので、どうかご期待下さい。

応募演題は学会賞候補の12演題（基礎4、臨床8）を含め79演題でした。このうち24演題はポスター会場でご発表いただきます。熱い議論を期待しています。なおプログラムをご覧くださいとARTの場で実践的な企画や発表が盛りだくさんですので、この機会に日頃精子を取り扱う機会が多い胚培養士の皆様方に、是非多数ご参加いただけましたら幸いです。

2日目には精子形成・精子毒性研究会を例年通り共同開催させていただき、日本・中国・韓国のアンドロロジーに携わる研究者が一堂に会するCKJ Andrology Session 2018も、市川智彦理事長の企画で本年も開催させていただきます。

会場の「ラ・スイート神戸オーシャンズガーデン」は神戸港のメリケンパークにあります。神戸の海と山をご一望いただける風景を、学術大会の合間には是非ご堪能いただけましたらと存じます。

ところで本学術大会を産婦人科が主催させていただきますのは、2004年に当時山梨大学の星 和彦 教授（現・スズキ病院理事長）が甲府市で開催されて以来、実に14年ぶりとなります。教室員ならびに同門会一同、精一杯の準備を進めて心よりおもてなしさせていく所存でございます。多数の皆様のご参加を心よりお待ちしております。

↑ [目次に戻る](#)