

巻頭言

[巻頭言](#)

藤澤 正人

最近のアンドロロジーの話題

- 1) [去勢抵抗性前立腺癌の進行に関わるアンドロゲン受容体シグナル経路の解析](#)

大日方大亮

高橋 悟

- 2) [TESE 不成功カップルに対する提供精子を用いた ICSI は何故容認されないのか？](#)

浮田 祐司

柴原 浩章

- 3) [一塩基遺伝子多型 \(Single Nucleotide Polymorphism ; SNP\) 解析による日本人尿道下裂発症リスク 関連遺伝子の同定と発現機能解析](#)

胡口 智之

ラボ紹介

[名古屋大学大学院理学研究科 生命理学専攻 生殖生物学研究室](#)

田中 実

学術集会報告

[日本アンドロロジー学会 第37回学術大会の開催報告](#)

柴原 浩章



理事長
藤澤 正人

巻頭言

この度、6月より理事長を拝命し、初めてのアンドロロジーニュースレターを発行することになりました。今回より広報担当の理事を配置し、理事として金沢大学泌尿器科の溝上敦教授にお願いしニュースレターの内容を考えて頂きました。

最近のアンドロロジーの話題としては

- 1) 日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野 大日方大亮先生、
- 2) 兵庫医科大学病院産科婦人科学講座、兵庫医科大学病院生殖医療センター 浮田祐司先生、
- 3) 福島県立医科大学泌尿器科 胡口智之先生の三人にお願いしました。

ラボ紹介は、名古屋大学大学院理学研究科 生命理学専攻 生殖生物学研究室 田中実先生にお願いしました。

学術集会報告は、本年6月に本学会を開催して頂きました柴原先生に学会を振り返ってご報告いただきました。

生殖・内分泌、男性学領域は、泌尿器科、産婦人科、内科、そして基礎医学分野が関わる非常に学際的な領域です。したがって、それぞれの領域のエキスパートが集まりこの学問をより発展させていくべきであると思っています。

これまでニュースレターは、年2回発表していますが、この回数にこだわらず、またニュースレターで扱う内容も充実させ、日本アンドロロジー学会の魅了を伝え、より充実した学会として発展していけるようにして参りたいと存じます。

今後とも皆様のご支援・ご指導をよろしくお願いいたします。

[↑ 目次に戻る](#)



大日方大亮

高橋悟

日本大学医学部
泌尿器科学系
泌尿器科学分野

去勢抵抗性前立腺癌の進行に関わる アンドロゲン受容体シグナル経路の解析

食生活の欧米化ならびに近年の高齢化社会の到来とあいまって前立腺癌は日本において罹患率と死亡率が年々増加し、大きな問題になっております。アンドロゲン受容体(AR)とそれに続く AR シグナル経路は前立腺癌の増殖・進展の中心的な役割を担っており、外科的ないし薬物的去勢術は非常に有効な治療です。しかし数年もすると低アンドロゲン状態に対する耐性が誘導され、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)と呼ばれる進行癌へと移行します。CRPC に対し第二世代抗アンドロゲン剤、CYP17 抑制剤ならびにカバジタキセルが数年前に登場しその予後を有意に延長させましたが、それでもさらなる耐性が生じております。

私たちの研究チームでは新規創薬の鍵となる、前立腺がん治療の抵抗性メカニズムとして重要な AR シグナル経路を研究しております。アンドロゲンなどのリガンドに依存しない AR 変異体や AR の周囲を取り巻く因子により、CRPC における AR シグナル経路は異常な活性化を示しております[1]。まず私たちは AR 転写協調因子に着目し、そのうちの一つである Oct1 の前立腺癌組織内における発現が AR の発現ならびに悪性度と正の相関を示すことを発見致しました[2]。続いて前立腺癌細胞を用いたゲノム網羅解析を行い、AR と Oct1 が調節するこれまで未解明であった AR・Oct1 応答遺伝子を複数見いだしました[3]。これらのうち ACSL3 はアンドロゲン合成に重要な脂質代謝に影響を及ぼしていることを認めております[4]。このほかにゲノム網羅解析により、前立腺癌進行に関与が示唆される AR 応答遺伝子群の機能解析を進め、近年では ABHD2 と G3BP2 が抗アポトーシス作用によるドセタキセル抵抗性に関与することを報告致しました[5, 6]。また最近では海外の研究機関に留学し、実臨床で得られた前立腺癌転移巣の腫瘍内ヘテロ不均一性について検討を行い、同一症例内においても AR シグナル経路が著しく異なることを報告しております[7]。

現在では、国内外の研究グループのご協力のもと、これらの研究成果を活かし Oct1 を標的とする化合物の開発を行い前立腺癌治療薬としての可能性を検討しております。前立腺癌治療のさらなる発展につながるよう研究を進めていきたいと思っております。β

1. Obinata D, Takayama K, Takahashi S, Inoue S. Crosstalk of the Androgen Receptor with Transcriptional Collaborators: Potential Therapeutic Targets for Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)* 2017;9(3).
2. Obinata D, Takayama K, Urano T, Murata T, Kumagai J, Fujimura T, et al. Oct1 regulates cell growth of LNCaP cells and is a prognostic factor for prostate cancer. *Int J Cancer* 2012;130(5):1021-8.
3. Obinata D, Takayama K, Fujiwara K, Suzuki T, Tsutsumi S, Fukuda N, et al. Targeting Oct1 genomic function inhibits androgen receptor signaling and castration-resistant prostate cancer growth. *Oncogene* 2016;35(49):6350-6358.
4. Migita T, Takayama KI, Urano T, Obinata D, Ikeda K, Soga T, et al. ACSL3 promotes intratumoral steroidogenesis in prostate cancer cells. *Cancer Sci* 2017;108(10):2011-2021.
5. Obinata D, Takada S, Takayama K, Urano T, Ito A, Ashikari D, et al. Abhydrolase domain containing 2, an androgen target gene, promotes prostate cancer cell proliferation and migration. *Eur J Cancer* 2016;57:39-49.
6. Ashikari D, Takayama K, Tanaka T, Suzuki Y, Obinata D, Fujimura T, et al. Androgen induces G3BP2 and SUMO-mediated p53 nuclear export in prostate cancer. *Oncogene* 2017;36(45):6272-6281.
7. Lawrence MG, Obinata D, Sandhu S, Selth LA, Wong SQ, Porter LH, et al. Patient-derived Models of Abiraterone- and Enzalutamide-resistant Prostate Cancer Reveal Sensitivity to Ribosome-directed Therapy. *Eur Urol* 2018.

[↑ 目次に戻る](#)

TESE 不成功カップルに対する提供精子を用いた ICSI は何故容認されないのか？

浮田 祐司

柴原 浩章

兵庫医科大学病院
産科婦人科学講座
兵庫医科大学病院
生殖医療センター

当センターでは、精液検査を行い無精子症と診断した際には当院泌尿器科と連携をとり、TESE-ICSI を施行している。しかしながら TESE によって精子を回収出来ない場合には、提供精子を用いた人工授精(AID)を勧める以外に選択肢はない。そこで今回、提供精子を用いた ICSI に関して考察した。

わが国では AID は 1949 年に開始され、現在に至るまで唯一の配偶子提供による不妊治療である。当時は体外受精 (IVF)が存在せず、不妊治療における AID の役割は現在より重要であったことが推察される。その後 IVF や卵細胞質内精子注入 (ICSI)が導入されて以降は、AID の対象は TESE 不成功症例に限定されている。

AID の実施に関しては、日本産科婦人科学会(日産婦)から見解が発表されており、所定の書式に従って学会への登録を報告が義務づけられている。見解によると、AID に用いる精子は匿名で提供され、本人の健康状態を確認し、親族に遺伝性疾患、特に男性からも遺伝する常染色体優性疾患がないことを確認し、被実施者への感染予防として病原体に対する抗体検査と、凍結保存による 6 カ月の検疫期間を設ける。近親婚のリスクを回避するため、同一提供者から出生する子供の数は 10 人以下とされている。なお提供者は 30~50 歳以下としている施設が多い。

AID で出生した子供が成人となった 1980 年以降、偶然あるいは親からの告知で AID により出生したことを知った子供たちの一部が、「出自を知る権利」を主張するようになった。AID で生まれた子供には出自を知る権利が確保されず、生まれた子供たちの一部は AID 施行に反対である。その後、2000 年頃から世界各地で匿名の精子提供・卵子提供を廃止する動きが加速した (イギリス、オランダ等)。しかし全ての国がそのような動きに同調したわけではなく、日本やフランス等、匿名性を維持する国が存在する。

日本で IVF による妊娠・出産が報告されたのは 1983 年であり、それより以前に AID による治療は開始していた。AID を進める上で、告知の是非などの倫理的な問題を議論されることがあり、そのため提供精子による ART を容認しにくい状況にある。

日産婦の報告によると AID 実施施設数は現在全国で 12 施設まで減少し、地域により偏在している。患者あたりの妊娠率は 9.7%であり、ART の妊娠率 27.7%と比し非常に治療効率が悪い。

現状わが国で無精子症と診断され、TESEにより精子回収できない夫婦が妊娠を望むために、AID 以外の選択肢はない。すなわち精子提供による AID は容認されているが、ICSI は容認されていない。法的には、「妻が婚姻中に懐胎した子は夫の子と推定する」(民法 722 条) となっている。そのため AID も、精子提供による ICSI も、法律上は同等である。2003 年の厚生科学審議会生殖補助医療部会「精子・卵子・胚の提供等による生殖補助医療のあり方についての報告書」では、「(法) 整備が整うまでは匿名の人工授精による AID 以外は施行しない」とされており、その旨日産婦に通知がなされている。

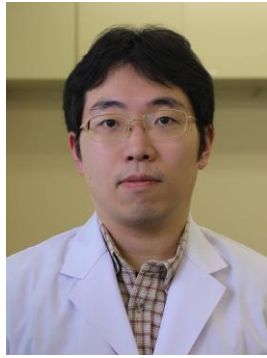
海外の状況は、International Federation of Fertility Societies (IFFS) による 2013 年の調査によれば、世界 56 ヶ国の 79.3% で AID が認可されている。一方、提供精子を用いる ICSI も 73.7% で認可され、ほぼ同等である。なおわが国では認められていない卵子提供を認可する国は 69.0% にもものぼる。

今回の検討から TESE 不成功カップルが相当な覚悟により AID を選択しても、児を得る確率は推定で 1 割にも満たないことが判明した。これは感染予防のため凍結精子を利用しているためであり、ICSI を行うことで児獲得の可能性は飛躍的に向上しうる。

今後わが国でも「提供精子を用いた ART (ICSI)」の是非を議論する必要性は極めて高いと考えられる。

本稿の内容は第 37 回日本アンドロロジー学会シンポジウム、および第 36 回日本受精着床学会で発表した。後日、朝日新聞にも掲載され、注目の高さを示す状況にあると言える。

[↑ 目次に戻る](#)



胡口 智之

福島県立医科大学
医学部
泌尿器科学講座

一塩基遺伝子多型(Single Nucleotide Polymorphism; SNP)解析による日本人尿道下裂発症リスク関連遺伝子の同定と発現機能解析

ヒトゲノムの全塩基配列の解析が完了し、それ以降遺伝的多様性に関する研究が広く行われるようになった。近年、ゲノム上の一塩基の差異(SNP)が個人の特徴や様々な疾患の発症に影響することが報告されている。アンドロロジー分野では、男性不妊のゲノムワイド関連解析(GWAS)¹⁻³のほか、日本人の無精子症や乏精子症のSNP解析が報告されている^{4,5}。

これまで当科では先天性泌尿器科疾患である尿道下裂のSNP解析を行い、欧米人尿道下裂のGWASで得られた発症リスク関連SNPが、日本人尿道下裂の発症リスクとなり得るか検討した。日本人尿道下裂患児169名を対象にSNP解析を行い、発症リスク関連SNPとしてrs3816183を同定した。rs3816183は、キヌレイン代謝酵素の

HAAO (3-Hydroxyanthranilate 3,4-Dioxygenase) にミスセンス変異を引き起こすSNPである。また、外尿道口開口部で近位型、遠位型尿道下裂に分け再解析すると、遠位型尿道下裂では前述のSNP以外に発症リスク関連SNPとしてrs6499755が同定された。rs6499755は、*IRX6 (Iroquois Homeobox 6)* という遺伝子のプロモーター領域に存在する。同定した発症リスク関連SNPが、各遺伝子発現に及ぼす影響を量的形質座位

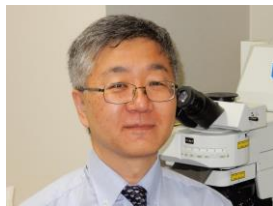
(eQTL)解析で評価すると、SNPが各遺伝子のmRNA発現を変化させることが明らかとなった。

更に、雄マウス胎仔の外性器を用いたin situ hybridization法にて発症リスク関連遺伝子の発現局在を評価すると、*HAAO*は外性器で発現を認めなかった。一方、*IRX6*および同じ遺伝子クラスターの*IRX3*、*IRX5*を評価すると、尿道形成に重要な尿道両側間葉細胞で*IRX3*、*IRX5*が発現するのに対し、*IRX6*は発現しないことが判明した。このことから、尿道形成では*IRX6*の発現低下が重要と推察され、SNPによる*IRX6*の発現変化が尿道下裂の発症に影響する可能性が考えられた。一方、*HAAO*は外陰部で発現を認めないが、その基質や代謝物はダイオキシン受容体リガンドや性ホルモン分泌制御の関与が報告されており、SNPによるミスセンス変異が全身の代謝状態を変化させ発症に影響したと考えられた。今後はこれらの遺伝子の詳細な解析を継続することで、尿道下裂の病態解明が進むと期待している。

【参考文献】

- 1 Aston, K. I. Genetic susceptibility to male infertility: news from genome-wide association studies. *Andrology* **2**, 315-321, doi:10.1111/j.2047-2927.2014.00188.x (2014).
- 2 Kosova, G., Scott, N. M., Niederberger, C., Prins, G. S. & Ober, C. Genome-wide association study identifies candidate genes for male fertility traits in humans. *Am J Hum Genet* **90**, 950-961, doi:10.1016/j.ajhg.2012.04.016 (2012).
- 3 Markandona, O. *et al.* Single-nucleotide polymorphism rs 175080 in the MLH3 gene and its relation to male infertility. *J Assist Reprod Genet* **32**, 1795-1799, doi:10.1007/s10815-015-0594-z (2015).
- 4 Sato, Y. *et al.* Lack of replication of four candidate SNPs implicated in human male fertility traits: a large-scale population-based study. *Hum Reprod* **30**, 1505-1509, doi:10.1093/humrep/dev081 (2015).
- 5 Chihara, M. *et al.* Susceptibility to male infertility: replication study in Japanese men looking for an association with four GWAS-derived loci identified in European men. *J Assist Reprod Genet* **32**, 903-908, doi:10.1007/s10815-015-0468-4 (2015).

↑ [目次に戻る](#)



田中実

名古屋大学大学院
理学研究科
生命理学専攻
生殖生物学研究室

<http://www.medaka.bio.nagoya-u.ac.jp/>

ラボ紹介

私、理学部と文学部は、大学の中で実学とは一番縁遠い、一番役に立たない学部と思っていますが、一方で、そこで研究されている内容が物事の基本に関わる価値のあることと信じて研究を進めています。生殖研究を通じて、生き物のありかた ～ もっと卑近な例を言えば、生き物の一つである人間社会のありかた ～ になんらか新たなビジョンを提示できればと思い研究を続けているところです。そこまで大言壮語しなくても、生物学の教科書を1段落でも1行でも書き加えようとラボメンバーたち（写真1）と奮闘をしています。



（写真1）

研究内容は教室名と同じ、生殖生物に関する現象の解明。特に性にまつわるさまざまな現象を対象として研究しています。現在は学生を含めて12名。こじんまりとした研究室です。3年前、国立の基礎生物学研究所（医学関係の方ならば、同じ敷地内にある生理学研究所はご存知かもしれません）から異動して研究室をたちあげました。学生や研究員の居室もカーペット敷いたところ、靴を脱いでいたいという学生の強い要望があり、研究室としても異例で、居室ではみなさん靴下か素足で過ごしています（写真2：実験室はもちろん上履きをはいています）。



(写真 2)

その意味で純和風とも言えますが、研究所で感じた文化や国籍などがヘテロである集団のよさを保持したいと思い、大学でも、今年はフランス、台湾の大学からのスタッフの短期受け入れ、また日本の大学の先生の短期サバティカルも受け入れているところです。留学生もいるため、セミナーや研究報告会は基本英語です（もちろん日本語も交えますが）。

学部4年生にとっていきなりの英語のセミナーや発表はかなり戸惑いであったと思います。しかし3年も経つといつのまにか英語での発表もそこそこでき、留学生や海外のスタッフとも普通に英語で交わるようになってきました。環境さえ与えれば学生は育つということでしょうか。また研究結果が出れば、国内だけでなく積極的に海外の学会や研究会で発表してもらっています。

さて研究内容ですが、実験動物としてメダカを用い、性決定分化の機構を内分泌学・組織学・イメージングや分子遺伝学的手法を用いて解析しています（水槽室、写真3）。メダカは哺乳類と同様 XY/XX 型で性が決まる動物で、Y 染色体上の性決定遺伝子 *DMY* はマウスに次いで世界で2番目に決められた性決定遺伝子です (Nature 2001)。この遺伝子、哺乳類の性決定遺伝子 *SRY* とは異なります。性決定は多くの生き物にとって重要なのにどうして性決定遺伝子は異なるのか、異なる性決定遺伝子がつぎつぎに同定されるにつれ、このことは大きな問題となっていました。



(写真 3)

私どもは、性決定遺伝子は性を一から作り上げるのではなく、性を決める実相は別にあることを明らかにしてきました。信じられないかもしれませんが、生殖細胞はもともと身体をメスにする力を持った細胞だったのです。それに対して、身体を構成する体細胞は、*DMY*がなくてもオスにする能力をもっているのです。この2つのパワーバランスによりメダカの性は決まり、そこでは性決定遺伝子は必要ありません。進化の過程で性決定遺伝子が交代していくとき性が決まらなくては困ります

(絶滅します)が、このパワーバランスが基本としてある限り、性を決めることができるわけです。バランスとして性を理解するという点はメダカ特有ではありません。哺乳類の性のさまざまな現象についても解析され始めているのです。さらに最近、このパワーバランスは代謝などの体内環境によっても変化すること私どもの研究でわかってきました。このことはすなわち、代謝状態によって性の状態を変えることができ、性は雌か雄かという2者択一ではなく、スペクトラムとして捉えることができることをも意味しています。

「生殖細胞がメス化パワーを持つ」と言いますと、「生殖細胞は精子にもなるはずだ」という声も聞こえてきそうです。そうなのです。それは大きな問題でしたが、最近ようやく答えが出てきました。生殖細胞はたとえ精子形成へと進行したとしても、メス化パワーを持っていたのです。つまり生殖細胞自身の性、すわなち卵になるか精子になるかの問題と、自身のメス化パワーとは別の分子機構であることがわかってきたのです。このことは生殖細胞には独自の性決定遺伝子があることを意味するわけですが、研究室ではその生殖細胞の性決定遺伝子を同定することにも成功しました。この遺伝子 *foxl3* を欠くと、雌の体内では完全な卵巣が形成されるにもかかわらず、機能的な精子が作られます(雌の体内環境でも精子が形成される!)。身体の性決定と生殖細胞の性決定がミスマッチを起こした結果です。もちろん通常の場合、身体の性と生殖細胞の性は一致しています。しかし細胞ごとに別々の性の決まり方があること

が、このことからわかります。

現在、研究室では、雌雄の性のパワーの分子機構、生殖細胞の性決定機構、環境による性のパワー変化のメカニズムに焦点を当てています。最近ではこれらの機構が、卵巣や精巣の器官の大きさ（器官サイズの仕組みも生物学上いまだ不明の大問題）にも関係し、さらには、異なる生物が生涯にもつ生殖能力全体（一生涯に最大どれだけ子供を作れるか）をも規定しているかもしれないことが見えてきています。また第二性徴がどうして始まるかもまったくわかっていない問題ですが、その問題と性の分子機構は絡んでいそうです。

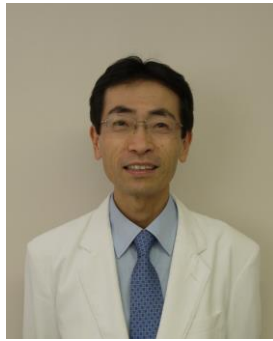
生き物を知ろうとして教科書を読んでもまだまだ穴だらけです。その穴にはワクワクした問題が転がっています。今後、一行でも良いのでその穴を埋めるべく研究を進めていきたいと思っています。人間も生き物以上にはなり得ません。生き物としての人間を見るとどのような像が見えるのか、今後も提示し続けたいと思っています。

参考文献

1. 西村俊哉、田中実 2016 臨床免疫・アレルギー科 65 (2月号), 164-168.
2. Tanaka 2016 Bioessay 38, 1227-1233.
3. Nishimura et al 2015 Science 349, 328-331.
4. 田中実 2014 雑誌「科学」7月号, 岩波書店 764-768.
5. Nakamura et al 2010 Science 328, 1561-1563.

[↑ 目次に戻る](#)

学術集会
報告



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 回学術大会のご報告

2018年6月15日(金)、16日(土)の両日に、神戸メリケンパークにあるラ・スイート神戸オーシャンズガーデンにおいて、日本アンドロロジー学会第37回学術大会を開催させていただきました。本学会を産婦人科が担当致しますのは、山梨大学医学部産婦人科教授の星 和彦先生が2004年に甲府市で第23回大会を開催されて以来2度目で、ご選考下さいました先生方に改めまして御礼を申し上げます。なお参加者数は328名でした。

私はこれまで精子免疫学ならびに精子学の研究を専門領域とし、臨床では不妊症の診療に従事してまいりました。泌尿器科の先生方からのご指導ならびにご協力のもと、男性不妊症の治療には特に力を注いでまいりました。そこで今回はその男性不妊症をメインテーマとして企画致しました。

プログラムは招請講演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、ワークショップ1題で構成致しました。このうち招請講演では、米国アンドロロジー学会・前会長のDr. Paul Turekをお招きし、無精子症男性に対する顕微鏡下精巣内精子採取術(micro-TESE)に関する講演を行っていただきました。また国際医療福祉大学病院教授の柳田 薫先生には「ICSIの現状と課題」、神戸大学の藤澤正人教授には「Late onset hypogonadismの現状と将来展望」と題し、各々ご講演いただきました。

教育講演は4名の先生方(小谷俊一先生、田中 実先生、伊藤正裕先生、小川毅彦先生)にお願い致しました。シンポジウムは「精子の運動能と受精能の制御」、「TESE周辺状況のアップデート」の2つをテーマに取り上げました。

普段この学会にお見えでない産婦人科の先生方や、不妊治療、特に体外受精などの生殖補助医療の現場で活躍する胚培養士さん達に、もっと本学会の事をご理解いただくとともに、今後も継続的に本学会に関心を示していただくことを目標と致しました。そこで生殖補助医療ワークショップを企画し、5名の演者の先生方から、「卵子の受精パートナーとしての視点から、精子の扱いを考える」というテーマのもと、ICSI、精子の染色体異常、精子運動性の改善法、抗精子抗体の話題など最先端の話

題を提供していただきました。

また本年も市川智彦理事長のご企画で、CJK Andrology Session 2018 を開催することができました。金沢大学名誉教授の並木幹夫先生の司会により、有意義な内容の国際的セッションとなりました。

学会賞につきましては、基礎部門では獨協医科大学医学部生理学(生体制御)との共同研究で兵庫医科大学産科婦人科の杉山由希子先生が「5HT による精子超活性化の調節」で、臨床部門では福島県立医科大学医学部泌尿器科の胡口智之先生が「一塩基遺伝子多型(SNP)解析による日本人尿道下裂発症リスク関連遺伝子の同定と発現機能解析」で、各々受賞されました。誠にありがとうございます。

末筆になりますが、最後まで活発なご討論をしていただきました市川智彦理事長をはじめ、役員の先生方、並びにご参加いただいた皆様方に改めて御礼を申し上げます。

なお来年の第38回学術大会は、平成31年6月21日(金)、22日(土)に大阪国際会議場において、大阪大学大学院医学系研究科病理学の仲野徹会長がご開催されます。ご盛會を祈念申し上げます。

[↑ 目次に戻る](#)