

巻頭言

[巻頭言](#)

辻村 晃

最近のアンドロロジーの話題

1) [小動物用MRIを用いた精巣の非侵襲的毒性評価への挑戦](#)

横田 理

2) [前立腺癌進行の鍵を握るアンドロゲン受容体シグナル経路](#)

大日方大亮、船越 大吾、山本慎一郎、高橋 悟

ラボ紹介

[自治医科大学でのアンドロロジー診療の現況](#)

自治医科大学 腎泌尿器外科学講座

安東 聡

学術集会報告

[日本アンドロロジー学会 第43回学術大会の開催案内](#)

辻村 晃



理事長
辻村 晃

巻頭言

新緑の候、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

長いコロナ禍も明けて、学会活動に関しても、オンラインでの参加から対面での参加が中心になってきております。本年6月の第43回日本アンドロロジー学会学術大会は、東京都で開催されます。当教室が主催させていただき、鋭意準備中でございます。

さて、今回のニュースレターは、最近のアンドロロジーの話題として、
1) 小動物用MRIを用いた精巣の非侵襲的毒性評価への挑戦（国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター毒性部 横田 理先生）
2) 前立腺癌進行の鍵を握るアンドロゲン受容体シグナル経路（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）

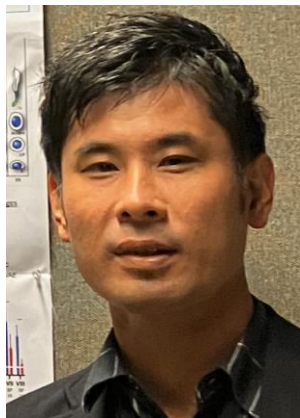
ラボ紹介として、自治医科大学腎泌尿器外科学講座の安東 聡先生から、自治医科大学でのアンドロロジー診療の現況をご寄稿いただいております。

最後に、日本アンドロロジー学会第43回学術大会学会準備を辻村より報告させていただきます。

6月の学術大会では、直接先生方のお顔を拝見して、さまざまな意見交換ができることを楽しみにしております。

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](#)



横田 理

国立医薬品食品衛生研究所・
安全性生物試験研究センター
毒性部

小動物用 MRI を用いた精巣の非侵襲的毒性評価への挑戦

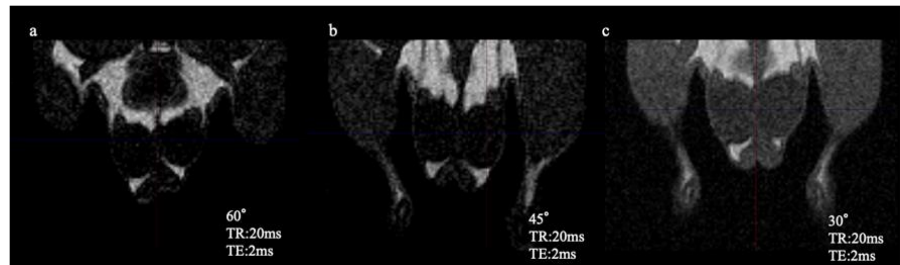
生体イメージング技術は多様化しており、基礎から臨床まで様々な場面で利用されている一方で、医薬品開発に資する非臨床安全性評価においては、現状、当該手法の活用は遅れをとっています。我々は、小動物用 MRI（磁気共鳴画像法）を用い、生きたままマウス精巣の非侵襲的画像解析に国内外で初めて成功しました。僭越ながら、今回はその内容について一部ご紹介したいと思います。

MRI 装置内において、生体内のプロトンは永久磁石による垂直磁場方向（z 軸方向）に整列し、磁場を発生します。その時、プロトンはラーモア周波数で歳差運動をしています。異なる位相をもった各プロトンに対し、同じラーモア周波数の波長をもつ 90° ラジオ波パルス（ 90° パルス）を与えると、各プロトンの位相が揃うことにより共鳴するため、XY 平面（横）方向の磁場が発生します。同時に、各プロトンに対しエネルギーが励起され、Z 軸（縦）方向の磁場は打ち消し合うため、縦方向のエネルギーは結果的に消失します。その後、各プロトンは一旦エネルギーの安定な元の状態に戻ろうとします。この過程で指数関数的に縦方向の磁場は回復し、横方向の磁場は消失し、エネルギー変化が生じます。

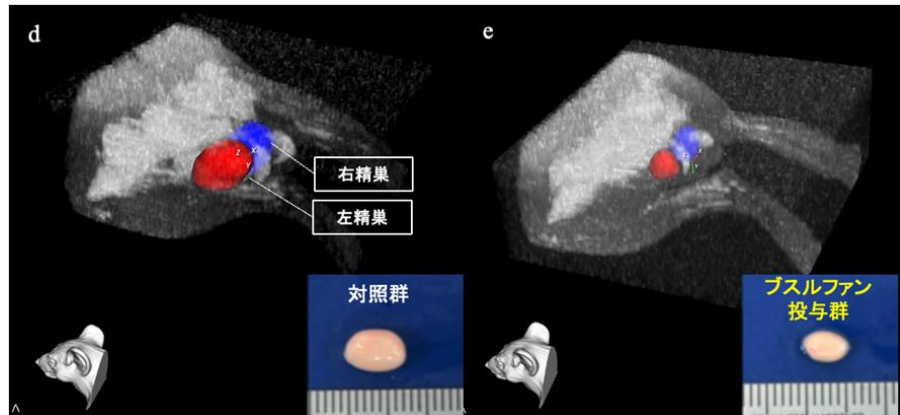
MRI は、この磁気共鳴現象を利用したエネルギー変化を信号変化として捉え、画像化しています。縦方向の磁化成分の回復を T1 緩和、横方向の磁化成分の減衰を T2 緩和とよび、これらの値は組織固有の値を有しており、画像コントラストを得ることができます。 90° パルスを照射してから信号受信までの時間をエコー時間（TE）、 90° パルス照射の間隔を繰り返す時間（TR）と定義され、MRI 解析において頻繁に用いられるスピンエコー（SE）法においては、これらのパラメーターを適切に調整することにより画像が取得されます。但し、SE 法は、 90° パルスを与えてからすぐに磁気モーメントの位相分散が生じるため、 180° パルスを与えて位相を再収束させてから、エコー信号をとる必要があります。このため、十分な信号を検出するためにはある程度の時間間隔を要することとなり、信号強度の回復に要する時間として各スライス間の Gap（撮影しない時間）の設定が必要となるため、実験動物を対象とした小さい臓器の非侵襲的評価においては、撮像枚数が極端に少なくなってしまう上に三次元再構築が困難となります。このような技術的な制限が原因となり、これまでマウスやラットといった小動物の精巣を対象に撮像された例がなかったものと推察されます。

そこで我々は、パルスを当ててから直接信号をとるグラジエントエコー（GRE）法を採用しました。GRE 法によって連続撮像が可能となり、マ

ウス精巣の三次元再構築に成功しました。GRE 法では、 α° （フリップ角）パルスを用い、信号/ノイズ比が低下しないような工夫がなされています。今回、TR/TE、 α のパラメータ条件を検討した結果、TR=20 ms、TE=2 ms、 $\alpha=30^\circ$ の条件においてマウス精巣のコントラストが最も良いことが明らかとなりました（図）。



本研究により、GRE 法の画像コントラストは TR や TE よりもフリップ角（ α ）に大きく影響を受けることが確認されました。本法は、造影剤を用いないため、医薬品の副作用として生じる精巣毒性から回復するまでの過程を 1 匹のマウスから経時的に取得することが可能となりました（図）。



小動物用 MRI は、これまで撮像が困難であった実験動物の精巣の解剖学的な障害（毒性）を「生きたまま」「経時的に」評価することを可能とする非侵襲的評価法として位置づけられます。本法は、抗がん剤など医薬品により生じる精巣毒性の発現時期を適切に見極め、分子毒性メカニズムの解明に資する基礎研究や、精巣毒性の回復に関する有用な情報を提供し、妊孕性温存療法の適用が困難ながんサバイバー（父親）を介した発生毒性を回避する方策立てに役立つことが期待されます。

本内容の文献

Yokota S, Miyaso H, Hirai T, Suga K, Wakayama T, Taquahashi Y,

Kitajima S: Development of a non-invasive method to evaluate testicular toxicity using a novel compact magnetic resonance imaging system. J Toxicol Sci. 48(2): 57-64. (2023)

[↑目次に戻る](#)



大日方 大亮
船越 大吾
山本 慎一郎
高橋 悟

日本大学医学部
泌尿器科学系
泌尿器科学分野

前立腺癌進行の鍵を握るアンドロゲン受容体シグナル経路

前立腺癌治療におけるアンドロゲン抑制療法は、1940年代の Huggins らによる画期的な発見以来、長年にわたって中心的な治療法とされてきました。アンドロゲン受容体 (AR) は、前立腺癌の成長と進行における核心的な分子標的ですが、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) の出現は、従来のアンドロゲン抑制療法の限界を示しています。CRPC は、AR の再活性化、AR コレギュレーター異常、転写因子の調節異常など、多様な抵抗性メカニズムを介して治療を回避します。加えて、進行した前立腺癌細胞は AR の発現を止め、神経内分泌様の特徴を示すように変化することがあります。

私たちの研究チームは、前立腺癌の進行における AR シグナル経路と、それに協調する転写因子 OCT1 の役割に注目しています。国内外の研究グループと連携し、前立腺癌の進行メカニズムとの関連性を探求しています。

1. 去勢抵抗性前立腺癌細胞株における OCT1 と AR の標的遺伝子の発見 [1]:

私たちは OCT1 と AR が共同で調節する標的遺伝子、特に DLGAP5 と NUF2 が CRPC の進行に重要であることを示しました。これらの遺伝子の発現上昇が CRPC 組織で観察され、新たな治療標的としての潜在性を示唆しています。

2. 去勢抵抗性前立腺癌患者由来ゼノグラフト (PDX) を用いた OCT1 シグナル経路の解析 [2]:

国際共同研究を通じ、AR シグナル経路の複雑さと前立腺癌細胞のヘテロジニティについて着目いたしました。AR 陰性 CRPC 症例から樹立された PDX モデル [3] を用いて、OCT1 によって調節される遺伝子群を特定し、これらの遺伝子が神経前駆細胞の増殖に関連していることを見出しました。

3. OCT1 を標的とする化合物の開発 [4]:

DNA アルキル化剤クロラムブシル (ChB) を付加した OCT1 を標的とするピロールイミダゾールポリアミド (PIP) ; OCT1-PIP-ChB により、CRPC 細胞の増殖を有意に抑制し、*in vivo* での腫瘍成長を著しく減少させました。この結果は、OCT1-PIP-ChB が有望な治療薬として機能する可能性を示しています。

これらの研究成果を基に、前立腺癌の進行メカニズムの解明と新たな治療法の開発を目指しています。前立腺癌治療のさらなる発展への貢献を目指し、研究を進めていきます。

1. Yamamoto S, Takayama KI, Obinata D, Fujiwara K, Ashikari D, Takahashi S, Inoue S: Identification of new octamer transcription factor 1-target genes upregulated in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Sci* 2019, 110(11):3476-3485.
2. Obinata D, Funakoshi D, Takayama K, Hara M, Niranjana B, Teng L, Lawrence MG, Taylor RA, Risbridger GP, Suzuki Y et al: OCT1-target neural gene PFN2 promotes tumor growth in androgen receptor-negative prostate cancer. *Sci Rep* 2022, 12(1):6094.
3. Lawrence MG, Obinata D, Sandhu S, Selth LA, Wong SQ, Porter LH, Lister N, Pook D, Pezaro CJ, Goode DL et al: Patient-derived Models of Abiraterone- and Enzalutamide-resistant Prostate Cancer Reveal Sensitivity to Ribosome-directed Therapy. *Eur Urol* 2018.
4. Funakoshi D, Obinata D, Fujiwara K, Yamamoto S, Takayama K, Hara M, Takahashi S, Inoue S: Antitumor effects of pyrrole-imidazole polyamide modified with alkylating agent on prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2022, 623:9-16.

[↑目次に戻る](#)

ラボ 紹介



安東 聡

自治医科大学
腎泌尿器外科学講座

自治医科大学でのアンドロロジー診療の現況

今回はアンドロロジーニュースレターに寄稿させて頂く機会をいただきまして誠にありがとうございました。自治医科大学におけるアンドロロジー診療の現況につきましてご報告させていただきます。

2024年3月現在、当科には藤村哲也教授以下13名のスタッフが所属しています。他に同講座内に小児泌尿器科、腎臓外科のスタッフも擁しており、幅広く診療しています。またロボット手術を多く手掛けております（私自身はほとんどプロクター業務のみ）。その中で男性不妊症診療をしているのは私のみであり、孤軍奮闘している毎日です。関連病院にEDを専門とする医師が2名います。

附属病院では2020年4月より、毎週水曜日に男性不妊症の専門外来を開設しております。当院生殖医学センターとも連携しながら院内コンサルトを受けております。少しでも精液所見の悪い方、精液所見正常でも複数回のARTでうまくいかない方などを中心にご紹介を頂いております。また栃木県内や隣県においても少しずつ専門外来の存在が認知されてきており、大変ありがたいことにご紹介を頂いております。現在対応している手術は精索静脈瘤に対する低位結紮術手術です。これさえも他のmajor surgeryに押されて思うように出来ておらず、今後は外来手術室を利用した日帰り手術を充実させようと準備中です。胚培養士数の制約があり、精巣内精子採取術が中断しておりますが、今後再開できる可能性があり期待しております。妊孕性温存のための精子凍結保存につきましては、私が各科の窓口となり行っています。

栃木県不妊・不育専門相談センターにて、不妊専門相談や妊活応援セミナーでの講演会を行い、県民に向けて啓発を行っています。コロナ禍でしばらく中断していましたが、2024年2月に久しぶりに講演会を行いました。今後もこのような活動を継続していきたいと考えております。

喫緊の課題として、次世代育成が挙げられます。日本生殖医学会の男性不妊SIG中心に活動がなされていますが、当院でも興味を持ってもらえるよう、様々なレジデントと一緒にまずは低位結紮術をしています。毎回前立ちが変わる中で私も緊張の連続ですが、その経験がアンドロロジーを目指すきっかけとなってもらえたらと思い、頑張っています。また、しばらく大きなブレイクスルーのない男性不妊症分野ですが、研究においても魅力がなければ新しい仲間を増やすことが出来ないと感じています。こちらにつきましては私自身進歩が滞っております。現在進行中の他分野の研究からヒントをもらいながら、考えていこうと思っています。

ます。

[↑目次に戻る](#)

学術集会 案内



辻村 晃

順天堂大学医学部附属
浦安病院
泌尿器科教授

日本アンドロロジー学会 第43回学術大会の開催案内

日本アンドロロジー学会 第43回学術大会、ならびに第34回精子形成・精巣毒性研究会を2024年6月8日～9日に東京で開催させていただきます。私は若い頃からアンドロロジーという分野に興味を抱き、長年研究に携わってまいりました。今回、歴史と伝統ある本学会を担当させていただくこととなり、身に余る光栄と受け止めるとともに感無量でもあります。

学会のテーマは「男性学を思いっきり満喫する」といたしました。アンドロロジーを男性学と理解しますと、様々な領域が含まれます。少子化問題に直結する生殖機能の問題（男性不妊症）、更年期以降の問題となるLOH症候群、アンドロゲンの存在に直結する前立腺疾患、最近、有病者数の増加が明確となった性機能障害はもとより、小児期におけるアンドロゲン分泌異常が生じる諸問題など、多岐にわたります。様々な男性学の問題点を議論できる内容を構築する予定です。

特別講演として、医療法人 LEADING GIRLS 女性医療クリニック LUNA グループ、関口 由紀先生に「女性へアンドロゲン療法のアップトゥーデート」、北海道大学生殖発生生物学分野の黒岩麻里先生に「消えゆく Y 染色体の運命」、東京大学大学院医学系研究科老年病学の秋下 雅弘先生に「アンドロロジーと老年医学」と題してご講演いただきます。また、招請講演では男性学を医療とは別の角度からご講演いただける方として、ゲストをお迎えして、アンドロロジーを討議できればと考えております。臨床系は「集まれ！若手アンドロロジスト～未来へつなぐアンドロロジー研究」と題したシンポジウムで、次世代を担う若手の先生方にご発表いただきます。また、「小児泌尿器科疾患治療後の性機能・生殖機能」と題したシンポジウムでは小児アンドロロジーをテーマとして取り上げております。基礎系は「生殖細胞の分化形成を操る」および「生殖・発生・神経研究の最先端」という二つのシンポジウムを企画いたしました。なお、スポンサードシンポジウムにつきましては、古くからこの分野でご指導いただいたタイの Apichat Kongkanand 先生をはじめ、アジアから複数名お招きすることとしております。ポスターセッションでは例年通り、飲み物を片手に活発な議論、交流が可能となるハッピーアワーとして企画中です。

会場は JR 東京駅日本橋口改札徒歩1分、八重洲北口改札徒歩2分、東京メトロ東西線大手町駅 B7 出口直結のステーションコンファレンス東京で、アクセスは極めて良好です。是非多くの方々の参加をお待ちして

おります。

[↑目次に戻る](#)