

The Japan
Society of
Andrology

Newsletter

日本アンドロロジー学会 ニュースレター

No.14(2017.4.1)

(年2回発行)

巻頭言

[巻頭言](#)

市川 智彦

最近のアンドロロジーの話題

[1\) 去勢抵抗性前立腺癌に対する新規 AR 阻害剤について](#)

今村 有佑

[2\) in vitro 精子形成の研究](#)

小川 毅彦

[3\) スマートフォン精液検査](#)

小堀 善友

ラボ紹介

[大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座 \(泌尿器科学\)](#)

藤田 和利

野々村祝夫

学術集会案内

[日本アンドロロジー学会 第36回学術大会の開催案内](#)

永井 敦



理事長
市川 智彦

巻頭言

桜も開花し、ようやく春らしくなってきました。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。

2017年5月6日～9日に International Congress of Andrology (ICA2017) がデンマーク、コペンハーゲンで開催される予定となっています。この国際会議は4年に1度開催されており、今回で第11回目となります。前回は欠席しましたが、理事長としての立場もあることから今回は出席する予定としています。各国の関連学会理事長の先生方と意見交換ができればと考えております。China-Japan-Korea Andrology Session も本学会学術大会に合わせて開催し、昨年に引き続き本年も予定しています。医療制度や価値観などが異なる国々と意見交換することにより、わが国における問題点や課題も見えてくると思います。今後も、積極的に国際交流を推進していきたいと考えています。

第36回学術大会は川崎医科大学泌尿器科学教室教授 永井 敦会長の主催により本年6月30日(金)・7月1日(土)に倉敷市芸文館で開催されます。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](#)



今村 有佑

千葉大学医学部
附属病院 泌尿器科

去勢抵抗性前立腺癌に対する新規 AR 阻害剤について

前立腺癌の増殖は、男性ホルモン、アンドロゲン受容体 (AR) と深く関わりがあることが様々な研究により解明されてきたが、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) でも AR の活性化が問題となっており、近年登場した CRPC 治療薬である Enzalutamide (イクスタンジ) や Abiraterone (ザイティガ) も同様に治療のターゲットは AR である [1, 2]。AR は 3 つのドメインと 1 つの領域、つまりアンドロゲンが結合する Ligand-binding domain (LBD)、AR の核内移行に重要な Hinge region (HR)、DNA と結合する部分である DNA-binding domain (DBD)、転写活性に必要不可欠な N-terminal domain (NTD) から成るステロイド受容体であり、現在までに臨床応用されている AR 阻害剤の作用部位は基本的に LBD である。CRPC または治療抵抗性へと至るメカニズムとして、AR の過剰増殖や AR-LBD の変異、アンドロゲンの腫瘍内産生等様々なものが解明されているが、その一つとして LBD が欠けた AR splice variants (AR-Vs) の発現が重要であり注目されている。AR-Vs は LBD がないため、アンドロゲンの刺激が必要ない状態で恒常的に活性化しており、また LBD に作用する薬剤も結合できないため、既存の AR 阻害剤の効果も期待できない。近年、AR の NTD をターゲットにした新規薬剤 (EPI-506) が開発された。EPI-506 は、NTD の中で転写活性に必要不可欠な部位 AF-1 (Activation Function-1) に直接共有結合し、転写活性を阻害することがわかっており、癌増殖抑制効果があることが解明された [3]。また NTD に作用するため、LBD が欠けた AR-Vs の転写活性も抑制し、既存の AR 阻害剤に抵抗性を獲得した癌の増殖も抑制されることが確認された [4]。さらに、この新規 AR 阻害剤 EPI が AR-NTD に直接結合することを利用し、AR を可視化するイメージングプローブの開発も行われている [5]。現在この EPI-506 は、CRPC に対する治療薬として北米で Phase 1/2 の臨床試験が進行中である。この薬剤が臨床応用されれば、既存の AR 阻害剤が無効な CRPC 患者にも治療効果が期待でき、また今後 AR-Vs の体内の局在が解析できれば CRPC のメカニズム解明にも一層寄与する可能性があると考えられた。

文献

1. Imamura Y, Sadar MD: **Androgen receptor targeted therapies in**

castration-resistant prostate cancer: Bench to clinic. *Int J Urol* 2016, **23**(8):654-665.

2. Antonarakis ES, Chandhasin C, Osbourne E, Luo J, Sadar MD, Perabo F: **Targeting the N-Terminal Domain of the Androgen Receptor: A New Approach for the Treatment of Advanced Prostate Cancer.** *Oncologist* 2016, **21**(12):1427-1435.
3. Andersen RJ, Mawji NR, Wang J, Wang G, Haile S, Myung JK, Watt K, Tam T, Yang YC, Banuelos CA *et al*: **Regression of castrate-recurrent prostate cancer by a small-molecule inhibitor of the amino-terminus domain of the androgen receptor.** *Cancer Cell* 2010, **17**(6):535-546.
4. Myung JK, Banuelos CA, Fernandez JG, Mawji NR, Wang J, Tien AH, Yang YC, Tavakoli I, Haile S, Watt K *et al*: **An androgen receptor N-terminal domain antagonist for treating prostate cancer.** *J Clin Invest* 2013.
5. Imamura Y, Tien AH, Pan J, Leung JK, Banuelos CA, Jian K, Wang J, Mawji NR, Fernandez JG, Lin KS *et al*: **An imaging agent to detect androgen receptor and its active splice variants in prostate cancer.** *JCI Insight* 2016, **1**(11).

[↑ 目次に戻る](#)



小川 毅彦
横浜市立大学
生命医科学研究科

in vitro 精子形成の研究

私たちの研究室では、in vitro 精子形成の研究を行っている。精子幹細胞から精子完成に至る精子形成の全過程は、その複雑さと長期間に亘ることから体外での再現は非常に困難である。かつそれは生殖細胞のみで完成できるわけではなく、複数種類の体細胞がその進行を支えている。特に精細管を構成するセルトリ細胞と精細管周囲筋様細胞は非常に重要な役割をしており、必須な細胞である。また、間質にあるライディッヒ細胞やマクロファージ等の細胞は精子形成進行のために柔軟かつしっかりとした微小環境を作っている。それ故、私たちは細胞培養ではなく、器官（組織片）培養法を採用した。マウスを使つての実験を 2007 年から開始したが、当初は器官培養法のイロハさえ知らなかった。組織片を培養液中には入れず、わずかに浸すだけの状況にすることが重要な点であることを知り（気層液層境界部培養法）、アガロースゲル上に精巣組織片を置く方法を開発した。開発したと思っていたが、実際は同様の方法は先人がすでに行っていることは後で知った。2011 年にそれまで使用していた牛胎仔血清を血清代替物の KSR に代えたことで、マウス精巣組織を用いて精子産生に成功した¹。

アガロースゲル法は非常にシンプルな優れた方法である。しかしながら、この方法に限界があることも感じている。そこで、新しい培養法の開発に乗り出し、マイクロ流体システムを導入した。工学部の研究者たちとの共同研究は非常に有意義であり、さまざまな気づきが多い。最初の 2 年は試行錯誤で期待通りには進まなかったが、3 年目になって光が見えてきた。生体内に近似した微小環境を作るという目標にはほど遠いが、マイクロ流体デバイス内で精巣組織片を培養し、精子形成を 6 か月間に亘って維持することに成功した²。

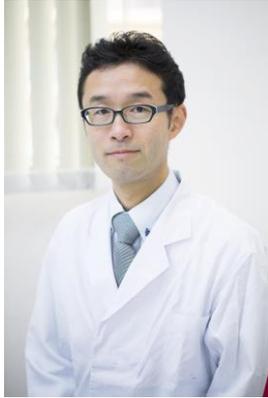
今後更なる培養デバイスの改良が必要であるが、同時に KSR を越える培養液の改良も重要である。これらの改良の先に、ヒト in vitro 精子形成系の誕生が待っているはずだ。

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. Komya M, Kimura H, Nakamura H, Yokonishi T, Sato T, Kojima K, Hayashi

K, Katagiri K, Yamanaka H, Sanjo H, Yao M, Kamimura S, Inoue K, Ogonuki N, Ogura A, Fujii T, Ogawa T. Long-term ex vivo maintenance of testis tissues producing fertile sperm in a microfluidic device. Scientific Reports 2016; 6: 21472. doi: 10.1038/srep21472.

↑ [目次に戻る](#)



小堀 善友
獨協医科大学
越谷病院
泌尿器科

スマートフォン精液検査

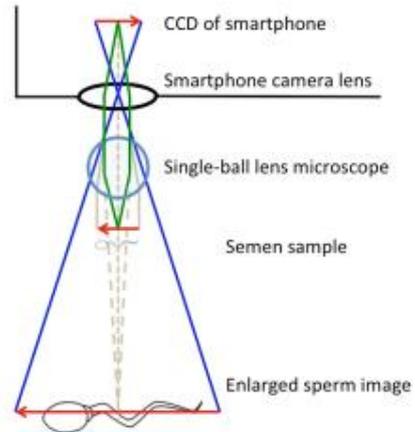
当科では、ボスの岡田 弘を中心として、男性不妊症やアンドロロジーに関する数多くのユニークなリサーチをしております。そのうちの一つが、「スマートフォン精液検査」です。

横浜市大泌尿器科の湯村先生が昨年取り組まれた「我が国における男性不妊に対する検査・治療に関する調査研究」の結果を見ても明らかなのですが、未だに不妊症治療の現場でも積極的に精液検査を受けたがらない男性が存在します。みなさんご存知の通り、精液検査は男性の妊孕性を診断するための必須の検査です。しかし、検査を受けるためには病院を受診する必要があり、羞恥心・恥辱感・時間的問題等の理由で検査を希望しない男性も少なくありません。精液検査が拒否されることが生殖補助医療の遅れにつながる可能性があり、「より簡易に自宅にて精液検査ができないか?」、というアイデアからこの研究はスタートしました。

我々は、1677年にオランダ人のレーウエンフックが精子を発見したときに用いたボールレンズ顕微鏡をスマートフォンカメラと融合させることにより、精液中の精子濃度、運動率を解析する新規方法を開発しました。ボールレンズ顕微鏡は安価・軽量であり、スマートフォンと組み合わせることにより簡単にクリアな精子の動画を撮影することが可能です。また、スマートフォンは多くの人が保持しており、そのデジタルカメラは精子を撮影するには十分なスペックを有しています。今や、発展途上国を含め、全人口の95%はスマートフォンの電波がカバーしており、世界どこに行っても精液の検査が可能となります。この顕微鏡は自宅における精液検査を可能にし、男性不妊症を啓発するためのデバイスとして有用であると考えられます。今後、この方法が世界に広まることにより、より早期に男性不妊症のスクリーニングが可能となり、結果として妊娠を希望するカップルのためになってくれればと願っています。

獨協医科大学越谷病院は2年前よりリプロダクションセンターも立ち上がり、臨床・研究・教育それぞれに力を入れています。今後も新しい研究を予定していますので、ご期待ください。

Diagram of a ball lens microscope



Ball lens + Smartphone



Cutoff value for oligozoospermia

	Cutoff sperm count (n/FOV)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
iPhone 6s	8	83.3	90.9
iPhone 5s	5	90.9	88.2
LG Optimus	5	75.0	87.8

The reference limit of the WHO 2010 manual (less than 15 million / ml spermatozoa)
FOV: the field of view of smartphone screen

[↑ 目次に戻る](#)



藤田和利

野々村祝夫

大阪大学大学院
医学系研究科
器官制御外科学講座
(泌尿器科学)

ラボ紹介

当教室は 1931 年大阪帝国大学創立当時は皮膚泌尿器科学講座として開設されましたが、1941 年泌尿器科学講座として独立しました。独立当時より尿路性器腫瘍、腎血管性高血圧、腎保存手術、性分化異常、先天性尿路性器異常、尿路結石および腎移植に関する基礎的、臨床的研究を行っていました。現在は、腫瘍グループ、アンドロロジー・排尿グループ、腎移植グループに分かれ、教授以下スタッフ 12 名、大学院生 10 名、レジデント 4 名の合計 26 名で、臨床、基礎研究を行っていますが、グループ間の垣根は低く、有機的に連携しながら進めています。アンドロロジーに関しては、前立腺癌、男性不妊、性機能が主要なテーマとなっています。前立腺癌については、遺伝子改変マウスモデルを用い炎症免疫に着目した前立腺癌の発癌進展の研究、また、血液、尿などを用いたプロテオミクス、グライコミクス、網羅的遺伝子発現解析などの手法を用いた新規前立腺癌バイオマーカーの開発を進めています。またHVJ-E（不活化センダイウイルス）を用いた去勢抵抗性前立腺癌の新規治療法の研究については、大阪大学医学部遺伝子治療学の金田教授と共同で進め、現在は医師主導治験を施行しています。男性不妊に関しては先代の奥山明彦教授の時代より微生物病研究所との共同研究により、胚細胞特異的遺伝子のクローニング、男性不妊症におけるそれら遺伝子の異常検索などを進めてまいりました。性機能に関してはヒト海綿体細胞やラットを用いて、新規治療法の開発を進め、臨床での応用を行っております。海外との交流も積極的に行い、多くの泌尿器科医が米国ジョンスホプキンス大学、シカゴ大学、カリフォルニア大学サンフランシスコ校などに留学し、帰国後も引き続き共同研究を進めています。設立当初より泌尿器科学講座の根本理念として、如何に基礎的な研究といえども、それが直接臨床にどのように役立つかという点に立脚し今後も臨床、基礎研究を進めてまいります。

[↑ 目次に戻る](#)

学術集会
案内

永井 敦
川崎医科大学
泌尿器科学

日本アンドロロジー学会

第 36 回学術大会のご案内

第 36 回日本アンドロロジー学会学術大会を 2017 年 6 月 30 日～7 月 1 日に倉敷市芸文館（岡山県倉敷市）において開催させていただきます。この伝統ある学会の学術大会長を務めさせていただくことを大変光栄に存じます。

主なプログラムとして、特別講演では岡山大学病院ジェンダーセンター長の難波祐三郎教授に、陰茎形成術を含む性同一性障害に対する性別適合手術についてお話しいただきます。教育講演では川崎医科大学解剖学の嶋 雄一准教授に精巣ライディッヒ細胞の分化メカニズムや機能についてお話しいただく予定です。シンポジウムは「アンドロロジー領域の展望、未来を考えるー基礎から臨床へー」と題して、男性不妊症に関するトピックスを取り上げました。恒例になりました学術奨励賞の受賞公演も 3 題予定しています。2 日目には、精子形成・精巣毒性研究会を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 2017 も市川智彦理事長の企画で開催させていただきます。

応募演題は一般演題が 44 演題（基礎 9、臨床 35）、学会賞応募演題が 16 演題（基礎 10、臨床 6）とおかげさまで例年とほぼ同程度の演題が集まりました。参加会員になるべく多くの発表を聞いていただきたいと考え、2 日目の CJK セッションを除いて、1 列でのプログラム構成を考えております。その関係で一般演題については、すべてポスター発表とさせていただきます。その他、モーニングセミナー、イブニングセミナー、教育セミナー、そしてランチョンセミナーを予定していますが、前立腺肥大症、前立腺癌、ED に関するテーマを取り上げています。ぜひ学会ホームページ（<http://www.med-gakkai.org/jsa2017/>）でもご確認ください。

少子超高齢化社会におけるアンドロロジー学会の果たす役割は大変重要になっています。本学術大会が社会的にも少しでもお役にたてれば幸いです。倉敷での開催は 1996 年に田中啓幹先生（現川崎医科大学泌尿器科名誉教授）が第 15 回学術大会を主催されて以来、21 年ぶりの開催となります。会場の倉敷市芸文館は倉敷の美観地区にあります。学術大会の合間に美観地区の散策もお勧めします。観光も楽しんでいただきながら、会場においても大いにディスカッションに加わっていただければ

幸甚です。

川崎医科大学泌尿器科学の教室員一同、心よりおもてなしをさせていただきますので、会員の方々をはじめ、多数の皆様のご参加を心よりお待ちしております。

日本アンドロロジー学会 第36回学術大会

会長 永井 敦

(川崎医科大学泌尿器科学教授)

お問い合わせ先

運営事務局：株式会社メッド

担当：金子 翠、難波浩治

[本社] 〒701-0114 倉敷市松島1075-3

TEL : 086-463-5344 FAX : 086-463-5345

E-mail : jsa2017@med-gakkai.org

<http://www.med-gakkai.org/jsa2017/>

[↑ 目次に戻る](#)