

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.18(2019.4.1)

(年2回発行)

巻頭言

[巻頭言](#)

藤澤 正人

最近のアンドロロジーの話題

[1\) 血清テストステロンの低下幅は、前立腺癌ホルモン療法患者の予後に影響する](#)

坂本 信一

[2\) 最近のアンドロロジーの話題](#)

若山 友彦

ラボ紹介

[山口大学泌尿器科学講座](#)

白石 晃司

学術集会案内

[日本アンドロロジー学会 第38回学術大会の開催案内](#)

仲野 徹



理事長
藤澤 正人

巻頭言

日増しに暖かくなり、早春の息吹を感じるこの頃です。日本アンドロロジー学会会員の皆様におかれましては、ますますご壮健のこととお慶び申し上げます。さて、いよいよ平成の世も31年の幕を閉じ、新たな元号が制定されようとしております。わが日本は新しい時代を迎えますが、現在の日本の大きな問題の一つである少子高齢化の社会構造は、新時代においてもさらに拍車がかかることが予想されます。このような状況のなか、本邦のアンドロロジー診療は青壮年層の生殖機能、加齢とともに増加する前立腺疾患、LOH 症候群など、より重要な分野となると思われます。本学会のさらなる発展を通じて、日本のアンドロロジー診療がこれからの新時代の日本に貢献することができるよう、最善を尽くしてまいりたいと存じます。

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) 千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学 坂本信一 先生、
- 2) 熊本大学大学院生命科学研究部・生体微細構築学 若山友彦 先生に、ラボ紹介は山口大学医学系研究科泌尿器科学 白石晃司 先生にお願いいたしました。

また、第38回学術大会会長でおられます、大阪大学大学院医学研究科病理学講座 仲野徹 教授より挨拶のお言葉をいただいております。同記事にもあります通り、本学術大会は6月21日(金)・22日(土)に大阪国際会議場で開催され、例年通り奥羽大学薬学部衛生薬学分野教授 押尾 茂会長のもと精子形成・精巣毒性研究会が共同開催されます。また、会期中にはChina-Japan-Korea (CJK) Andrology Sessionを予定しており、中国と韓国から3名ずつ、国内から2名の先生方にご講演をお願いしております。これまで奥山明彦元理事長、並木幹夫元理事長ならびに市川智彦前理事長が発展させてこられた国際的な交流を今後もさらに継続していきたいと考えております。学術大会において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](#)



坂本 信一

千葉大学大学院
医学研究院
泌尿器科学

血清テストステロンの低下幅は、 前立腺癌ホルモン療法患者の予後に影響する

前立腺癌は、アンドロゲン受容体により主たる制御をうける。以前から、アンドロゲン受容体に作用する血清テストステロンと前立腺癌ホルモン療法患者の予後との関連が示唆されている。過去に Klotz ら(1)や我々のグループ(2)は、ホルモン療法期間中の Nadir テストステロン値 20ng/dL が全生存期間と関係することを報告してきた。

一方、治療前のテストステロン値が個々の症例で異なることから最低値のみならず、テストステロンの低下幅自体の予後への影響が未知な点であった。

今回、我々は進行性前立腺癌 222 症例についてテストステロン低下作用と予後について解析した。多変量解析の結果、Nadir テストステロン 20ng/dl (HR0.47、P=0.040) とテストステロン低下 480ng/dl (HR0.46、P=0.041) が独立した予後予測因子であった。テストステロン低下 480ng/dl と関連する因子としては、治療前のテストステロン値と Gleason Score (≥ 9) であった。一方、Nadir テストステロン 20ng/dL と関連する因子は、臨床的 T Stage (≥ 3)、Nadir テストステロンまでの期間であった。Nadir テストステロン 20ng/dL とテストステロン低下 480ng/dL の二つの独立した予後予測因子からリスク分類(二つ満たすと Favorable Risk、一つ満たすと Intermediate Risk、二つ満たさないと Poor Risk) した結果、Favorable Risk は、他のグループと比較して有意に全生存期間を延長した (P<0.05)。

以上の結果より、初回ホルモン療法において Nadir テストステロン値のみならず、テストステロン低下作用を評価することの臨床的有用性が示唆された(3)。

なお、当内容の論文において、筆頭著者である当科助教 山本賢が平成 30 年度 日本アンドロロジー学会学術症例賞をいただきました。この場をおかりしまして、審査に関わられた先生方、並びに、論文作成にご協力いただきました先生方に心より御礼を申し上げます。

1. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, Toren P, Dearnaley D, Higano CS, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous

ADT. J Clin Oncol. 2015;33(10):1151-6.

2. Kamada S, Sakamoto S, Ando K, Muroi A, Fuse M, Kawamura K, et al. Nadir Testosterone after Long-Term Followup Predicts Prognosis in Patients with Prostate Cancer Treated with Combined Androgen Blockade. J Urol. 2015;194(5):1264-70.

3. Yamamoto S, Sakamoto S, Minhui X, Tamura T, Otsuka K, Sato K, et al. Testosterone Reduction of ≥ 480 ng/dL Predicts Favorable Prognosis of Japanese Men With Advanced Prostate Cancer Treated With Androgen-Deprivation Therapy. Clin Genitourin Cancer. 2017;15(6):e1107-e15.

[↑ 目次に戻る](#)



若山 友彦
熊本大学大学院
生命科学研究部
生体微細構築学講座

最近のアンドロロジーの話題

精子形成は、精祖細胞の有糸分裂、精母細胞の減数分裂、精子細胞の形態変化からなり、造精細胞とセルトリ細胞の相互作用を必要とします。精子形成の調節因子には、内分泌・局所因子のほかに細胞接着分子があります。化学物質、高温、虚血、薬剤により、精子形成は容易に障害を受けます。これらの刺激により、精子形成に必須の細胞接着分子の発現が減少することを見出し、そのメカニズムの解析を行っています。その一方で、細胞接着分子の発現を指標にして精子形成障害を改善する方法についても研究を行っています。現在、精子形成障害を改善する薬剤はありません。精子形成障害の改善薬があれば、ヒトにおいて TESE による精子回収率の改善にもつながると考えます。今後、その成果を日本アンドロロジー学会でも発表していきたいと思います。臨床応用に対して、会員の先生方のご協力を是非ともお願いしたいと思います。

電子顕微鏡による観察は、かつては広く行われた技術であり、精子の形態や精子形成もその主要な研究テーマの一つでした。近年、電子顕微鏡レベルの三次元微細構造解析が可能になっています。神経系や細胞生物学で発展した技術ですが、組み込み式のウルトラマイクロームで試料表面を切削し、その表面を走査電子顕微鏡で繰り返し撮影することで連続画像を取得する Serial block-face scanning electron microscopy (SBF-SEM) が、その観察法の一つです。アンドロロジー領域の利用はまだ限られていますが、透過電子顕微鏡の観察で得られた知見を再検証することで、二次元観察では分からなかった新たな発見があります。三次元で観察することで、精子形成の本当の姿を明らかにできると考えています。

最後に、光学顕微鏡で観察した構造を電子顕微鏡でも観察する相関観察技術 Correlative light and electron microscopy (CLEM) に注目しています。光学顕微鏡レベルで観察した生命現象を電子顕微鏡レベルの微細構造と対応させることで、光学顕微鏡では観察できない構造解析が可能になります。その応用を精子形成を含めたアンドロロジー領域の研究で行っています。

今後も、形態学の新しい観察技術を日本アンドロロジー学会の先生方に紹介していきたいと思います。興味を持たれた先生方は、ご相談ください。

[↑ 目次に戻る](#)



白石 晃司

山口大学
泌尿器科

ラボ紹介

山口大学泌尿器科学講座は現在17名（教授1名、准教授1名、講師2名、助教5名、大学院生5名、後期研修医2名）で活動しております。当教室のアンドロロジーは1967年に赴任された故酒徳治三郎教授の時代から始まり、瀧原博史先生（現、山陽小野田市民病院）そして筆者（白石）に引き継がれ、教室のメインテーマが腫瘍である中で細々とではありますが半世紀以上に亘り診療および研究に励んでいます。アンドロロジー関連の手術の助手は固定せず主に大学院生や研修医がに担当してもらい若手アンドロジストの育成を図っています。当大学では約10年前までは停留精巣に対する精巣固定術は主に外科で施行されてきました。紹介元の小児科の先生方に「精巣固定術の目的は将来の造精機能の温存や、さらに更年期にかけてのテストステロン分泌低下を防ぐことであり、そこまで責任をもって診療する医師に紹介してもらえませんか」と宣伝して回った結果、停留精巣や尿道下裂、膀胱尿管逆流症などの小児泌尿器科疾患も多いことが特徴です。「胎児期から小児期に診断され、将来的に造精機能や性機能およびagingに影響を与えるうる疾患」を探求する分野を”Pediatric Andrology”と勝手に称し、性腺疾患を小児期から成人そしてLOH症候群や前立腺癌にいたる一連のlineageとして理解するように心がけています。

男性不妊診療

山口大学、宇部興産中央病院および蔵本ウイメンズクリニック（福岡市）にて男性不妊外来を行い、年間約500名程度の新患を診療しています。手術として精索静脈結紮術：約150例/年、精路再建：約20例/年、micro-TESE：約50例/年です。筆者自身も大学で主な診療はロボット支援前立腺全摘や腎部分切除ですので、いかにアンドロロジー関連手術を組み込むかが重要となってきます。特に精索静脈結紮術は症例が多いため、なるべく30分以内に終了し麻酔科の信頼を得て少しでも手術室の空き時間があれば入れてもらう、救急救命士の挿管実習に積極的に協力してもらう、などの工夫をしています。1995年以降、顕鏡下低位結紮術は2,000件を超えました。精路再建につきましては原因不明の閉塞の場合に精管-精巣上体吻合を積極的に行っておりますので、精巣上体炎症例が多いことが特徴です。吻合不可能なケースも30%程度存在するものの、

TESE-ICSI を回避できる症例も多く存在しますので、閉塞性無精子症においてはアンドロロジストが声を大にして患者や婦人科医に啓発を図っていかねばならないと考えております。Micro-TESE 無効例に対するサルベージ内分泌療法を行っております。病理組織所見が late maturation arrest 以降の場合に有効ですが、micro-TESE の経験値が上がるとそのような病理所見の場合は大部分の症例で精子採取が可能ではないかと考えられます。適応は限られますが2回目の micro-TESE での精子採取率は10~20%程度です。後ろ向きで約5,000例程度の男性不妊症例を検討したところ、精液所見に異常のある人は高血圧やメタボリック症候群などの生活習慣病の頻度が一般人より高く、それらの治療により精液所見も改善しうることを発表いたしました（白石. *Fertil Steril* 2018）。精液検査の結果から生活習慣病を早期発見し治療するという情報も国民や婦人科の先生方に発信できればと考えています。

研究

大学院生が0または1人という厳しい状況で基礎研究を行っています。ストレス環境下の精子形成およびテストステロン産生というテーマは日頃我々が遭遇する疾患の病態の本幹を成すために力を入れています。Heat stress に対し Leydig 細胞において heat shock factor-1 (HSF-1) を介した steroidogenic acute regulatory protein (StAR) の安定化を促進し、テストステロン分泌を制御することを山口大学医学部医科学との共同研究で HSF-1 ノックアウトマウスを用いて報告しました（岡. *Endocrinology* 2017）。現在の大学院生の田原はストレス時の germ cell における HSF-1 の制御機構に着目して研究を進めています。

九州大学生体防御医学研究所からご指導を仰ぎ、ヒト精巣組織を用いた網羅的遺伝子解析を進めています。トランスクリプトーム解析に基づき、研究対象となる遺伝子の探索を行っています。Sertoli cell only の精巣においても60%程度の症例には spermatogonial cell マーカーの発現を認めており、造精機能障害も古典的な組織学的診断から分子生物学的診断に推移していくべきであると感じており、一方で Sertoli cell only の症例においても germ cell が存在してそれらが内分泌療法に反応したり、単離培養などできないかなどの希望を持って研究に励んでおります。しかし heterogeneity の高い精巣において ontology analysis や network analysis には限界を感じております。単一細胞遺伝子解析にて、各 germ cell における遺伝子発現を網羅的に解析することで造精機能障害の病態に迫り、かなり展望的ですが将来的には organ culture などで *in vitro* 精子形成を目指したいと考えております。

非常に弱体な研究班でございますが、これからもアンドロロジー臨床に関連した臨床および基礎研究を継続していきたいと考えておりますので引き続きご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。



[↑ 目次に戻る](#)

学術集会
案内



仲野 徹
大阪大学大学院
医学系研究科
病理学

日本アンドロロジー学会 第 38 回学術大会のご案内

日本アンドロロジー学会第 38 回学術大会を 2019 年 6 月 21 日（金）・22 日（土）に大阪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くことを、大変光栄に存じます。

主なプログラムといたしまして、医師でありミステリー作家でもある久坂部羊先生による特別講演「医師だった父の前立腺がんと認知症」をはじめ、招請講演 2 企画、教育講演 2 企画、教育セミナー（ランチョンセミナー）4 企画、イブニングセミナー 2 企画、シンポジウム 2 企画を予定しています。

本学術大会が大阪で開かれますのは、2013 年の第 32 回大会以来 6 年ぶりで、基礎系の教室が主宰いたしますのも同じく 6 年ぶりとなります。せっかくの機会を頂戴いたしましたので、「生殖細胞の発生・分化」というタイトルの基礎系シンポジウムを企画いたしました。ご登壇いただく、齋藤通紀先生（京都大）、篠原隆司先生（京都大）、吉田松生先生（基生研）、小川毅彦先生（横浜市大）は、ご存じのとおり、文字通り世界の最先端を走る研究を進めておられる先生方であります。また、招請講演は、毛利秀雄先生（東大名誉教授）と山田源先生（和歌山医大）にお願いいたしました。いずれも基礎系のお話ですが、すべての参加者にお楽しみいただけるハイレベルな内容をお聞かせいただけるものと期待いたしております。

もう一つのシンポジウムといたしましては、臨床系のトピックスとして「アンドロロジー領域手術の UP-TO-DATE」を取り上げ、永尾光一先生（東邦大）、井上省吾先生（広島大）、舛森直哉先生（札幌医大）にご講演いただきます。

応募演題は学会賞候補の 16 演題（基礎 10、臨床 6）を含め 70 演題で、学会賞候補演題以外はポスター発表といたしました。前立腺疾患、性功能、LOH 症候群など、本学会における重要なテーマについての研究発表が多数ございますので、積極的にディスカッションに参加していただければ幸いです。

また例年通り、精子形成・精巣毒性研究会も共同開催させていただきます、

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 CJK Andrology Session 2019 も同時開催致します。

会場は大阪の中心、中之島にある大阪国際会議場の最上階を借り切る形にいたしました。副大会長の野々村祝夫教授および大阪大学大学院医学系研究科 泌尿器科の先生方の全面的なバックアップをいただきながら、精一杯の準備を進めてまいりました。本学会員をはじめ、一人でも多くの皆様にお楽しみいただけたら何よりと考えております。何卒、よろしくお願ひ申しあげます。

[↑ 目次に戻る](#)