

巻頭言

[巻頭言](#)

藤澤 正人

最近のアンドロロジーの話題

[1\) 夜間頻尿とテストステロン](#)

重原 一慶

[2\) アンドロゲンによる PSA 遺伝子発現制御に伴う染色体構造調節における enhancer RNA の機能](#)

澤田 嵩広

[3\) 男性不妊症における基礎研究と臨床研究](#)

小林 秀行

ラボ紹介

[ゲノム編集を用いたアンドロロジー研究](#)

大阪大学・微生物病研究所・遺伝子機能解析分野

伊川 正人

学術集会報告

[日本アンドロロジー学会 第39回学術大会の開催案内](#)

溝上 敦



理事長  
藤澤 正人

---

## 巻頭言

---

通常であれば心地よい春風の季節を迎える時期となりましたが、今年は新型コロナウイルスが世界的に感染拡大し、さまざまなイベントが中止や延期に追い込まれております。会員の皆様方におかれましては、くれぐれもご自愛いただき、日常の診療、研究、教育に取り組んで頂くようお願い申し上げます。

今回のニューズレターにもごぞいます通り、6月には金沢において第39回学術大会が行われる予定です。コロナウイルスによる国際事情により、残念ながら例年とりおこなわれておりました China-Japan-Korea (CJK) Andrology Session は開催を断念いたしました。現段階では学術総会は予定通り開催されるべく準備を頂いております。このような時期での学会開催に多大なるご尽力をいただいている大会長の金沢大学、溝上 敦先生をはじめ、教室のスタッフの先生方に感謝申し上げます。

さて、今回のニューズレターは、最近のアンドロロジーの話題として

- 1) 夜間頻尿とテストステロン (金沢大学 重原一慶先生)
- 2) アンドロゲンによる PSA 遺伝子発現制御に伴う染色体構造調節における enhancer RNA の機能 (医療創生大学 澤田崇広先生)
- 3) 男性不妊症における基礎研究と臨床研究 (東邦大学 小林秀行先生)

の3つのトピックについてそれぞれの先生方をお願いいたしました。ラボ紹介としましては大阪大学 微生物病研究所・遺伝子機能解析分野の伊川 正人先生より寄稿いただいております。

また、第39回学術大会長でおられます、金沢大学大学院医学研究科集学的治療分野 泌尿器科学講座の溝上 敦教授よりご挨拶のお言葉をいただいております。

6月の金沢において会員の先生方と様々なテーマでの意見交換ができることを楽しみにしております。

[↑ 目次に戻る](#)



重原 一慶  
溝上 敦

金沢大学医薬保健学  
総合研究科  
泌尿器集学的治療学

## 夜間頻尿とテストステロン

高齢化社会を迎えている本邦において、テストステロン低下に伴う諸症状は Late-onset hypogonadism (LOH) 症候群として知れて、テストステロン補充療法 (TRT) は、高齢男性におけるメタボリック症候群、耐糖能低下、骨粗鬆症、認知症を予防し、Quality of life (QOL) を維持させるための 1 つ手段として用いられている。

一方、その頃から前立腺が腫大してくることも知られており、前立腺肥大に伴う lower urinary tract symptoms (LUTS) も、LOH 症候群と同様に高齢者の QOL を低下し得る病態である。特に夜間頻尿は、睡眠障害の原因となって、日中の活動性の低下や転倒・骨折のリスクを増加させる。

近年、テストステロン減少と LUTS の発症は深く関連していることが分かってきて、テストステロンは、下部尿路に存在する自律神経系や、膀胱・尿道・前立腺に分布する nitric oxide synthase (NOS) や Rho kinase、骨盤内血管内皮細胞に分布する eNOS などに interact することが報告されており、これらを介して LUTS に影響するのではないかと考えられている<sup>(1)</sup>。また、テストステロン低下は、睡眠障害とも関連していることが知られている一方で、逆に夜間頻尿に伴う睡眠障害は、日中のテストステロン分泌を低下させることも報告されている<sup>(2)</sup>。また、低テストステロン患者 5 例を対象として検討では、5% (高濃度) 生食負荷試験において、TRT を行うことによって血中バゾプレッシン (AVP) 濃度およびバゾプレッシン感受性が改善することが報告されており、テストステロン欠乏はバゾプレッシンの分泌低下や感受性低下の原因となることがわかってきた<sup>(3)</sup>。このようにテストステロン減少は、夜間頻尿・夜間多尿とも関連していることがうかがえる。

当教室では、LUTS を合併した LOH 症候群に対する 1 年間の TRT が、国際前立腺スコア、尿流動態検査における最大尿流率、1 回排尿量を有意に改善させることを報告してきた<sup>(4)</sup>。また、日本人を対象とした TRT の有効性を初めて実証したランダム化試験 (EARTH 試験) のサブ解析では、2 回以上の夜間頻尿をもつ LOH 症候群患者 64 例 (TRT 群 31 例、対照群 33 例) において 1 年間の TRT は夜間頻尿を改善させ、睡眠障害を改善させることも報告した<sup>(5)</sup>。LOH 症候群患者において、TRT は

LUTS/夜間頻尿を改善させる可能性があり、特に従来の治療に難渋する夜間頻尿を持った LOH 症候群患者に対して TRT が治療オプションの 1 つとなり得るかについては今後ますますの検討が期待される。

#### 参考文献

- (1) Shigehara K, et al. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. *Korean J Urol* 2011;52:657-63.
- (2) Shigehara K, et al. Testosterone Deficiency and Nocturia: A Review. *World J Mens Health* 2017;35:14-21.
- (3) Ikeda Y, et al. Testosterone normalizes plasma vasopressin response to osmotic stimuli in men with hypogonadism. *Endocr J* 1993;40:387-92.
- (4) Shigehara K, et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study. *Aging Male* 2011;14:53-8.
- (5) Shigehara K, et al. Effects of testosterone replacement therapy on nocturia and quality of life in men with hypogonadism: a subanalysis of a previous prospective randomized controlled study in Japan. *Aging Male* 2015;18:169-74.

↑ [目次に戻る](#)



澤田 崇広  
加藤 茂明

医療創生大学大学院

## アンドロゲンによる PSA 遺伝子発現制御に伴う染色体構造調節における enhancerRNA の機能

アンドロゲン依存性前立腺がんは、加療により非依存性に移行する事が知られているが、移行後にもアンドロゲン受容体 (AR) が前立腺がんの増悪に関与すると考えられている。このような前立腺がんのアンドロゲン非依存性への移行は、加療の核心が AR の機能抑制である事から、AR を介した何らかの不可逆的な変異が予想されているが、その実体は依然不明である。しかしながら、この実体解明こそが根本的な前立腺がんの発症・増悪抑制に必要な治療や創薬の糸口として期待されている。

このような AR を介した不可逆的な変移は、生物学的視点から俯瞰すれば、染色体の構造調節の変化 (エピジェネティックな変化) に少なくとも一部は帰結できる。当研究グループでは、転写制御の観点から AR を介して染色体構造調節の分子機構の解明を目指している。現在これらの課題に取り組む一つのプロジェクトは、PSA 遺伝子座周辺の AR による染色体構造調節の分子機構の解明である。PSA 遺伝子の発現はアンドロゲン依存性であるが、一方で前立腺がん増悪や他の前立腺疾患でも著しく血中 PSA 値が上昇する。これらの事実から、これら病態に伴う染色体の構造変化は、モデル遺伝子として最適と考えた。まず公開データベースを用いた *in silico* 解析から PSA 遺伝子 (KLK3) 座周辺を検索すると、この染色体領域はスーパーエンハンサー (SE) 領域である事が判明し、同時に無数の未知及び既知 non-coding RNA 群の転写開始点と転写が起きている事がわかった。最近の研究から SE からは染色体構造のループ化を誘導する non-coding RNA の一種である enhancer RNA (eRNA) が産生される事がわかっている。そこで LNCaP 細胞を用い解析したところ、この KLK3 SE から多くの eRNAs が産生し、アンドロゲン依存的な KLK3 誘導に関与する複数の eRNAs を同定する事が出来た。昨年の複数の独立したグループからの報告でこの染色体ループ化には eRNAs 産生が、RNA 分子として染色体上で巨大タンパク複合体形成を引き起こす引き金になる事、更にこの巨大複合体形成初期は核内で液相としてタンパク凝集体 [液相-液相分離; Liquid-Liquid Phase Separation (LPS)] になる事が示された (1-3)。この巨大 RNA タンパク複合体は、DNA 結合性転写制御因子や転写共役因子群を含む。そこで KLK3 SE 上でアンドロゲン依存性の eRNAs 産生による AR-転写共役因子群巨大複合体形成を仮定した。この SE 内には既知 AR 結合部位 (Androgen Response Element) が存在するが、この ARE 及び同定した eRNAs 産生領域群に対して AR の ChIP-qPCR を施行したところ、す

すべての領域に対してアンドロゲン依存的な AR 結合が見られた。更に LLPS 感受性アルコール処理によってもアンドロゲンによって誘導される eRNAs と KLK3 の産生の抑制が見られて事から、AR を介した巨大タンパク複合体を介して、アンドロゲンによる KLK3 遺伝子の発現制御が考えられた。このように eRNAs は、創薬や臨床マーカーの有用性の可能性示唆するものであった。今後は eRNAs の染色体構造機能とホルモン非依存性等病態との関連についても調べていく予定である。

(1) A. Boija, et al., :Transcription Factors Activate Genes through the Phase-Separation Capacity of Their Activation Domains. *Cell*, 175 (2018) 1842-1855.

(2) S. Chong, et al., :Imaging dynamic and selective low-complexity domain interactions that control gene transcription. *Science*, 361 (2018) 6400.

(3) S.J. Nair, et al., : Phase separation of ligand-activated enhancers licenses cooperative chromosomal enhancer assembly. *Nat Struct Mol Biol*, 26 (2019) 193-203.

[↑ 目次に戻る](#)



小林 秀行

東邦大学医学部  
泌尿器科学講座

## 男性不妊症における基礎研究と臨床研究

我々は、これまでに男性不妊症患者から採取した精巣組織からの精子幹細胞の採取の試みや、精巣組織からの人工多能性幹細胞(iPS 細胞)の誘導に取り組んできた。2016年には、非閉塞性無精子症であるクラインフェルター症候群由来の精巣組織から iPS 細胞を誘導し、心筋様細胞まで分化させることに成功している(Shimizu,T.,Kobayashi,H.

Reprod.Med.Biol.2016).最近では疾患特異的 iPS 細胞の誘導が盛んになり、2019年には他グループより、クラインフェルター症候群由来 iPS 細胞を誘導し、X 染色体不活化(XCI)の解析をおこなった報告がされ、我々の研究は、その礎となっている (Paula,S.Hum.Reprod.2019)。さらに、生殖分野におけるヒト多能性幹細胞に関する総説の中で、我々が報告したクラインフェルター症候群由来 iPS 細胞は疾患特異的 iPS 細胞として紹介されている (Magalena,K.Int.J.Mol.Sci.2020)。今後も、この世界に微力ながら寄与できたらと考えている。

また、他の基礎研究としては、精索静脈瘤における精子ミトコンドリアの解析を開始している。まだ検体を集めている段階であるが、今後何か興味深い知見が得られれば新規治療に結びつく可能性がある。また、臨床研究は、これまでに我々がおこなってきている男性不妊症の検査や治療、陰茎湾曲症やペロニー病に関する後向き観察研究をおこなっている。今後も、アンドロロジー分野に一石を投じることができる結果を見出していきたいと考えている。

[↑ 目次に戻る](#)

## ラボ 紹介



伊川 正人

大阪大学  
微生物病研究所  
遺伝子機能解析分野

## ゲノム編集を用いたアンドロロジー研究

私たちの研究室は、大阪大学の吹田キャンパスにある微生物病研究所に所属しています。私の本務は動物実験施設長ですが、遺伝子機能解析分野を兼務させて頂いて、研究しています。前任の岡部勝先生（阪大名誉教授）の時代から、約 30 年に渡り遺伝子改変マウスを用いた生殖研究を続けてきました。私が最初に作ったトランスジェニックマウスは、全身で GFP を発現するグリーンマウスです。次に精巣特異的のシャペロンであるカルメジン (Clgn) のノックアウト (KO) マウスを作りました。紫外線を当てたグリーンマウスが暗闇で蛍光を発する瞬間、雄性不妊の Clgn KO マウス精子が透明帯に結合できないのを見つけた瞬間、の感激が今も研究の原動力となっています。

それ以来、なんとかの一つ覚えで、遺伝子改変マウスを作っては生理機能を解析するアプローチで研究を続けています。CRISPR/Cas9 ゲノム編集を取り入れて以降、これまでに約 200 系統を超える精巣特異的遺伝子 KO マウスを作って妊孕性を調べました。その結果、精巣特異的に発現するにも関わらず、全く表現型を示さない遺伝子が約 6~7 割近くあることは驚きでした。

そこで研究室では、生殖能力に必須な遺伝子に注力して解析を進めています。雄性不妊の理由として、減数分裂不全や精子形成不全、精子奇形や運動不全、受精不全や卵活性化不全なども出てくるため、スタッフと協働しながら解析します。動物施設の教職員も連携しているので、それぞれの得意分野を生かした共同作業ですが、CRISPR/Cas9 ゲノム編集による KO マウス作製効率が良すぎて、解析が追い付かないくらいほどです。

私の専門は受精ですが、卵との融合に必須な精子因子は IZUMO（出雲大社に因んで岡部教授が命名）しか見つかっていませんでした。15 年振りに、新たに精子側因子を 4 つも同定、報告することができました。今後は、これらの必須因子を軸にして、精子/卵の融合メカニズムを分子レベルで明らかにしたいと考えています。

アンドロロジー研究を志す研究者・学生を広く応募しています。なお遺伝子変異とヒト不妊症の関連も研究対象にしています。興味のある方は、ご連絡ください。（HP：<https://egr.biken.osaka-u.ac.jp/>）。

↑ [目次に戻る](#)

学術集会  
案内



溝上 敦

金沢大学大学院医薬  
保健学総合研究科  
泌尿器集学的治療学

## 日本アンドロロジー学会 第 39 回学術大会の開催案内

日本アンドロロジー学会第 39 回学術大会、第 30 回精子形成・精巣毒性研究会、第 30 回日本性機能学会中部総会の 3 学会を 2020 年 6 月 19 日(金)～20 日(土)に金沢市で開催させていただきます。この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。本学術大会のメインテーマは「超高齢化社会とアンドロロジー」とさせていただきました。日本は出生率も毎年低下しており、また長寿社会になろうとしています。この超高齢化社会にアンドロロジー学会がどのように向き合っていくか、その方向性を示すことは非常に重要と考えており、不妊に関連する様々な基礎・臨床研究、超高齢化に伴う男性特有の疾患などを幅広く議論していただければと思います。

アンドロロジー学会の主なプログラムといたしましては、特別講演として 2 題、教育講演 2 題、教育セミナー（ランチョンセミナー）4 題、モーニングセミナー 1 題、アフタヌーンセミナー 2 題、シンポジウム 2 セッションを予定しています。特別講演では東京大学の吉田学先生に精子の発生学・運動能の制御についてご講演いただきますし、ベトナム国家大学研究員の本間誠次郎先生にはベトナムでのダイオキシンと性ホルモンとの関係をご講演いただく予定です。

応募演題は、学会賞候補の（基礎 10、臨床 5）15 演題、不妊、前立腺疾患、性機能、LOH 症候群など本学会で重要な演題が 69 演題と多数集まりました。

超高齢化社会をどのように乗り切るか参考になると思いますので、活発な議論を期待しています。

1 日目には日本性機能学会中部総会を、2 日目には例年通りに精子形成・精巣毒性研究会を共同開催させていただきます。これらの会の内容はすべてアンドロロジーに含まれるものであり、こちらの会でも活発な議論を期待しています。

2006 年に石川県山中温泉で第 25 回学術大会を開催後 14 年ぶりの石川県での開催となりますが本年は金沢市内で行います。会場の金沢商工会議所は、金沢市尾山神社と金沢城公園には含まれていますので、これらの名所に学会期間中の息抜きに立ち寄って気分転換をしていただければと思います。教室員ならびに金沢大学同門会一同精一杯の準備を進めており、心よりおもてなしをいたす所存です。多くの皆さま参加いただき、アンドロロジーの発展に寄与していただけたらと思います。よ

ろしくお願いいたします。

↑ [目次に戻る](#)