

巻頭言

[巻頭言](#)

辻村 晃

最近のアンドロロジーの話題

1) [ゲノム編集による精巣特異的発現遺伝子の機能解析](#)

伊川 正人

2) [前立腺癌と血中・組織内微量アンドロゲンの関係についての研究](#)

宮澤 慶行、新井 誠二、柴田 康博、鈴木 和浩

寄稿

[アンドロロジー、開業医としてできること](#)

市岡 健太郎

ラボ紹介

[外生殖器からのアンドロロジー研究～性差形成の謎を解く](#)

山梨大学生命環境学部生命工学科器官形成ダイナミクス研究室

鈴木 堅太郎

学術集会報告

[日本アンドロロジー学会 第41回学術大会の開催報告](#)

加藤 茂明



理事長
辻村 晃

巻頭言

仲秋の候、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

コロナ禍の中、学術総会の延期やオンラインへの変更を強いられてまいりましたが、本年6月にいわき市で開催された第41回学術大会は、久しぶりに現地で行われた学術大会となりました。学術大会の開催にあたり、多大なるご尽力で大会を大成功させた、大会長の加藤茂明先生をはじめ、大会副会長の中島耕一先生、永尾光一先生、教室スタッフの先生方にはあらためて感謝申し上げます。

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) ゲノム編集による精巣特異的発現遺伝子の機能解析（大阪大学微生物病研究所遺伝子機能解析分野 伊川正人先生）

2) 前立腺癌と血中・組織内微量アンドロゲンの関係についての研究（群馬大学医学部医学系研究科泌尿器科学 宮澤慶行先生）

の2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。

また、いちおか泌尿器科クリニック、市岡健太郎先生より、アンドロロジー、開業医としてできることと題して、臨床、教育、研究と開業医の立場から、実践されていることをご寄稿いただいております。

ラボ紹介としましては山梨大学生命環境学部生命工学科器官形成ダイナミクス研究室の鈴木堅太郎先生よりご寄稿いただいております。

最後に、第41回学術大会のご報告を医療創生大学大学院生命理工学研究科の加藤茂明先生よりいただいております。

コロナウイルス蔓延が早期に収束し、今回の学術大会のように直接顔を合わせて、活発な交流や議論ができるように願ってやみません。

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](#)



伊川 正人

大阪大学微生物病研究所
遺伝子機能解析分野

ゲノム編集による精巣特異的発現遺伝子の機能解析

私たちの研究室では、精巣特異的に発現する遺伝子群（約 1260 個）について、順次破壊した KO マウスを作製し、KO 雄マウスの妊孕性を指標に精子形成・機能に重要な遺伝子群の探索を行っています。1997 年に透明帯結合不全を示す Clgn KO マウス (Ikawa et al. Nature 1997) を報告して以降、これまでに、300 を超える遺伝子の KO マウスを作製しました。精巣特異的発現遺伝子の約 1/4 を私達の研究室が KO マウスを作製・解析したことになります。興味深いことに、それらの内、6 割に近い 178 遺伝子が単独では雄妊孕性に必須ではありませんでした。一方、雄性不妊もしくは妊孕性低下を示したマウスが約 4 割 (115 遺伝子) いましたので、これらを中心に表現型の解析と分子メカニズムを追求し、多数、論文化することに成功しています。具体的には、精子カルシニューリンを KO すると鞭毛の屈曲性が低下して雄性不妊となること (Miyata et al. Science 2015)、精細胞が発現する NELL2 因子が精巣輸尿管を通して精巣上体頭部の上皮細胞分化を誘導し、分化した上皮細胞が分泌する OVCH2 プロテアーゼが精子膜タンパク質 ADAM3 の成熟を介して精子に受精能力を付与すること (Kiyozumi et al. Science 2020)、などが挙げられます。

また、私達の研究室では、精子と卵の融合に必須の因子とし IZUM01 を 2005 年に発見していますが (Inoue et al. Nature 2005)、つい最近まで受精融合に必要な精子因子は IZUM01 だけでした。

それが、CRISPR/Cas9 ゲノム編集 KO マウスを量産することで、ここ数年の間に、FIMP, SOF1, SPACA6, TMEM95, DCST1/2 と、さらに 6 つの新規必須因子を同定することに成功しました (Fujhara et al. PNAS 2020, Noda and Lu et al. PNAS 2021, Noda et al. Commun Biol 2022)。今後は、これらの因子の関係などを明らかにすることで、受精膜融合のメカニズムに迫りたいと考えています。その他にも、未だ KO されていない遺伝子が約 400 ほど残っていますので、すべて KO マウスを作製して表現型を明らかにすることが定年退職までの目標です。

ところで、これら KO マウス作製解析アプローチに加え、横浜市立大学の小川毅彦先生に指導を仰ぎ、精細管培養による試験管精子形成の研究にも取り組んでいます。

(CREST HP : <https://egr.biken.osaka-u.ac.jp/BioDX/home>)。当研究室では、常に最先端技術を取り入れ、次世代の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ので、基礎・臨床を問わず興味のある方は、

ご連絡ください。

(ラボ HP : <https://egr.biken.osaka-u.ac.jp/>)。

[↑目次に戻る](#)



宮澤 慶行⁽¹⁾

新井 誠二⁽¹⁾

柴田 康博⁽²⁾

鈴木 和浩⁽¹⁾

(1) 群馬大学医学部

医学系研究科 泌尿器科学

(2) 国立病院機構

高崎総合医療センター

泌尿器科

前立腺癌と血中・組織内微量アンドロゲンの関係についての研究

前立腺癌はアンドロゲン依存性の癌であり、アンドロゲン除去療法による治療が有効であることが知られ、多くの患者に対し外科的去勢、LHRH アゴニスト、GnRH アンタゴニストによる治療が行われてきた。これらの治療の軸となるのはテストステロン (testosterone; T) となる。下垂体から分泌された黄体形成ホルモンの刺激を受けたライディッヒ細胞が精巣内でコレステロールを基質として T を合成する。テストステロンは前立腺組織内に移行し 5α 還元酵素の働きで生理活性の高いジヒドロテストステロン (dihydrotestosterone; DHT) に変換され、転写因子であるアンドロゲン受容体 (androgen receptor; AR) の核内移行を促し、AR を介し前立腺癌増殖作用をもたらす。上記のような精巣性アンドロゲンを軸にした前立腺癌増殖作用がメインストリームであることは論をまたないが、精巣性アンドロゲン以外にも副腎性アンドロゲンの存在があること、また前立腺癌組織内でのアンドロゲン生合成があることが着目されてきた。2016 年以降アンドロゲン合成阻害剤であるアピラテロン、エンザルタミドの登場を皮切りにアパルタミド、ダロルタミド、と新規抗アンドロゲン剤が前立腺癌治療に投入されより注目されてきている。

我々の研究室では以前より前立腺組織内、もしくは血中における微量アンドロゲンを液体クロマトグラフィー (Liquid Chromatograph - Mass Spectrometry: LC-MS/MS) を用いた測定を行い、前立腺癌との関連を研究してきたが、そのいくつかを紹介する。

まず、組織内アンドロゲンがホルモン感受性前立腺癌の治療効果に与える影響を検討した報告を紹介する。ADT を施行された 165 名のホルモン感受性前立腺癌患者を対象として、治療前の血中および前立腺癌組織内アンドロゲン濃度について検討し、治療前の組織内 T が高い群で PSA 無増悪生存期間が短いこと、治療前の血中アンドロゲン濃度と PSA 無増悪生存期間に関連がなかった。以上から組織内 T の予後予測因子としての可能性が示唆された⁽¹⁾。

他には、LHRH アゴニストあるいはアンタゴニストの短期・長期投与が血中ステロイド濃度にどのような影響を及ぼすのかについて研究してきた。まず、ホルモン感受性前立腺癌患者に対する LHRH アゴニスト投与により、治療前と比較して、治療半年後までには血中 T が去勢域である 50 ng/dl 未満に到達すること、血中副腎性アンドロゲンが 30% 程度有意に低下することを明らかにした⁽²⁾。続いて、HSPC 患者に対する LHRH アンタゴニスト投与により、治療前と比較して、血中 T が治療 1 週間後以内に去勢域となり、血中副腎性アンドロゲンが治療 1 ヶ月後以内に 10-30%

程度有意に低下することを報告した(3)。

去勢抵抗性前立腺癌患者の血中微量アンドロゲンと新規抗アンドロゲン剤であるエンザルタミドの治療効果の関係についても研究してきた。治療前の血中 DHT が高い群で、エンザルタミドによる PSA 無増悪生存期間が良好であるという結果を得た。これらの報告から、CRPC 治療前の血中 T・DHT が高い群では、新規 AR 阻害剤による PFS が良好である可能性が示唆された。

最近では転移性去勢感受性前立腺癌に対する Upfront での新規抗アンドロゲン剤治療が保険承認され、より治療早期から強力な抗アンドロゲン剤の使用が一般的となってきた。去勢抵抗性に至るメカニズムやそれ以降の新規治療を検討する上で前立腺癌とアンドロゲンの関係は引き続き着目され続ける重要な研究トピックスであると考え、さらに研究を続けていきたいと考えている。

参考文献：

- (1) Shibata Y, Suzuki K, Arai S, et al. Impact of pre-treatment prostate tissue androgen content on the prediction of castration-resistant prostate cancer development in patients treated with primary androgen deprivation therapy. *Andrology*. 2013; 1: 505-11.
- (2) Nishii M, Nomura M, Sekine Y, et al. Luteinizing hormone (LH)-releasing hormone agonist reduces serum adrenal androgen levels in prostate cancer patients: implications for the effect of LH on the adrenal glands. *J Androl*. 2012; 33: 1233-8.
- (3) Miyazawa Y, Sekine Y, Syuto T, et al. A gonadotropin-releasing hormone antagonist reduces serum adrenal androgen levels in prostate cancer patients. *BMC Urol*. 2017; 17: 70.
- (4) Miyazawa Y, Sekine Y, Arai S, et al. A Prospective Study of the Relationship Between Clinical Outcomes After Enzalutamide and Serum Androgen Levels Measured via Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci*. 2021; 29: 59-67.

[↑目次に戻る](#)



市岡 健太郎

いちおか泌尿器科クリニック
(烏丸御池院、京都駅前院)
メンズフェーティリティ
クリニック東京

アンドロロジー、開業医としてできること

突然、一開業医の私のもとに、本コラム執筆の依頼が送られてきた。大変光栄なこととお受けしてみたものの、過去のアーカイブを見てみると、アカデミアの偉い先生方が、自身の研究についての最新の知見を披露しておられるものばかりである。ためになる話は全くできないが、せっかくの機会でもあるので、一開業医としてアンドロロジーの臨床、教育、研究にいかに向き合っているかを述べてみたいと思う。

(臨床)

開業医であっても、臨床に関してはできることは多いと感じている。男性生殖医療については、顕微鏡下精索静脈瘤手術、顕微鏡下精巣精子採取術 (microTESE) をはじめ、ほとんどの施術は局所麻酔下の外来手術で特段問題なく可能である。前立腺生検についても、仙骨麻酔下の経会陰的アプローチを用いれば、発熱リスクもほとんどなく施行可能である。入院施設がないので安全に帰宅できるようにすることが大前提であるが、これまで10年以上にわたり、術後の合併症で入院を必要とした例は経験していない。

(教育)

症例数が多ければ教育にも積極的に関わることもできるのではないかと考え、母校の京都大学の後期修練医の先生方には週一回、顕微鏡下精索静脈瘤手術に参加してもらうシステムを数年前より運用中である。免許皆伝に至った人は、その後の赴任先の病院でも積極的に手がけてくれているようである。アンドロロジー分野に興味を持つ若手が増えることに期待しています。

(研究)

診療が終わった後、夜な夜な研究活動にも取り組んでいる。遅々として進まないのだが、開業以来コツコツと貯めこんできた臨床データが、最近になって少しずつ論文発表できるようになってきたことは嬉しい限りである。欲張って基礎研究にも手を出しているが、昨今は次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析をはじめ、様々な研究手法が外注で利用可能であり、よい時代になったものである。こちらの方はなかなか実を結びそうにないが、いつかは成果を本学会で発表してやろうと思っている。その他、京都大学の基礎系研究室への臨床検体の提供を通じた共同研究を複数行っている。

いろいろと取り組んでいるつもりでも、開業医の問題点は孤独であることである。学会で見かけた際には気軽にお声がけください。

[↑目次に戻る](#)

ラボ 紹介



鈴木 堅太郎

山梨大学
生命環境学部 生命工学科
器官形成ダイナミクス
研究室

外生殖器からのアンドロロジー研究～性差形成の謎を解く～

我々の研究室は、この4月に山梨大学生命環境学部の新設研究室としてスタートしました。私にとって初めての東日本、あの富士山を毎日眺めることができる環境に、感動そして感謝しながら教育・研究を行なっています。山田源先生のご指導のもと発生学を学び、外生殖器発生不思議に魅了され、現在も外生殖器研究を中心に“性差”をキーワードとした研究を展開しています。外生殖器の発生は、実にユニークです。雌雄共通の原基に始まり、最終的にはそれぞれの性に特徴的な“異なるかたち”を形成します。男性外生殖器の場合、複雑な構造である勃起組織を発達させ、器官の中にチューブ（尿道）も形成しないといけません。外生殖器は、雌雄共通の発生プログラムとアンドロゲンを軸とする性差形成プログラムを絶妙にコントロールしながら形成される器官です。それ故に先天性疾患が多いことも外生殖器研究の重要な研究課題です。

アンドロゲンは、一体どうやって“共通のかたち”から“異なるかたち”を形成しているのでしょうか？念願の発現に性差がある遺伝子（性差遺伝子）が見つかったのは、外生殖器研究を始めてから10年以上が経過した2008年、AP1ファミリーに属するMafb遺伝子の発現量に差があることがわかり、遺伝子改変マウスの解析から実際にin vivoでその性差を確認した時の感動と驚きは今でも鮮明に覚えています。この感動があるからこそ研究はやめれないのです。これまでの遺伝子改変マウスの解析系に加えて、アンドロゲン応答性を担保した外生殖器のプライマリー細胞培養系、性差形成過程の細胞挙動を可視化するライブセルイメージングシステムを確立しました。Mafbに出会えたことで組織内の細胞挙動に性差があることもわかってきました。現在、性差形成に関わりそのような性差遺伝子を複数見出しています。器官形成や生体恒常性維持に関わる遺伝子がアンドロゲンの下流遺伝子として機能しているようです。これまで構築してきた外生殖器性差研究基盤を活かし、アンドロゲンによる性差を遺伝子・細胞・組織レベルで可視化していきます。

アンドロゲンによる性差形成機構はまだ多くの謎が残されています。アンドロゲンによる性差形成機構を明らかにすることは、先天性疾患の発症の理解、さらには病態にみられるさまざまな性差の理解にもつながると考えています。外生殖器研究を通してアンドロゲンによる性差形成機構と一緒に解き明かしませんか？

(HP : <https://www.ccn.yamanashi.ac.jp/~twakayama/LSHP/>)

[↑目次に戻る](#)

学術集会
報告



加藤 茂明
学術大会会長

日本アンドロロジー学会

第41回学術大会(福島県いわき市)の報告と御礼

ようやく暑さが和らぐ候となりましたが、日本アンドロロジー学会会員の皆様におかれましては益々のご清祥のことと存じます。

さて本年度第41回学術大会を32回精子形成・精巣毒性研究会とともにいわき市で6月3-4日と2日間無事開催する事が出来ました。会員の皆様には改めて厚く御礼申し上げます。また大会副会長東邦大学泌尿器科中島耕一教授及び永尾光一教授には臨床系プログラム等で多大なご尽力を賜りました。また公益法人ときわ会や(株)グラフティの皆様には学会準備から運営まで大変お世話になり、大会開催にあたり関連した全ての関係者にこの場を借りて御礼申し上げます。

厳しい入国状況でしたが、遠路ルイ・パスツール大学 Daniel Metzger 先生には来日講演頂き、またアンドロロジー基礎・臨床 KOL の先生方一同にご講演を賜り、大会長としても大変有意義でまた幅広く知識の深化になりました。更に学会の将来を担う若手研究者にも数多く参集及び発表頂き、この学会の伝統は保てたと安堵しました。各セッションでは臨床系でも基礎系でも日進月歩の進展・展開をじっくり実感・体感する事ができました。大会期間中会場での質疑応答等のディスカッションの充実やセッション間での談笑や議論を数多く拝見する事が出来、また飲み物を片手に大会初日夕方のポスターセッションでは数多くの学会参加者が活発な交流が見られ(写真)、実地開催に踏み切ったことの利点は大きかったと自負しております。一方で春から大会期間中はコロナ感染状況が完全には改善されず、十分に安心出来る時期でもなかったため、演題取り下げや参加を断念される会員も多数おられたようで申し訳なく思っております。来年度大会こそは晴れて盛会になる事を楽しみにしております。

最後になりましたが、会員の皆様の益々の研究の発展と健康を祈念するとともに、第41回学術大会無事終了の報告とさせて頂きます。有難うございました。



[↑ 目次に戻る](#)