

巻頭言

[巻頭言](#)

辻村 晃

最近のアンドロロジーの話題

1) [新たなアンドロゲン受容体制御因子を求めて](#)

横山 敦、瀬戸 拓海、菅原 明

2) [非侵襲的な精巣内造精機能評価法の確立を目指して](#)

福原 慎一郎

ラボ紹介

[～細く長いアンドロロジー研究～](#)

山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学講座アンドロロジーグループ

白石 晃司

学術集会報告

[日本アンドロロジー学会 第42回学術大会の開催案内](#)

梅本 幸裕



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

世界中で猛威を振るった新型コロナウイルス感染症は、本年5月より第5類となり収束に向かいつつあります。学会活動に関しても、オンラインでの参加よりも対面での参加が増えてきております。本年6月の第42回日本アンドロロジー学会学術大会は、名古屋市で開催されます。学術大会の準備にあたり、多大なるご尽力をいただいております、大会長の梅本幸裕先生をはじめ、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) 新たなアンドロゲン受容体制御因子を求めて（東北大学大学院医学系研究科分子内分泌学分野 横山 敦先生）

2) 非侵襲的な精巣内造精機能評価法の確立を目指して（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） 福原慎一郎先生）

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。

ラボ紹介としましては山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学講座の白石 晃司先生よりご寄稿いただいております。

最後に、第42回日本アンドロロジー学会学術大会のご案内を名古屋市立大学医学部附属西部医療センター泌尿器科の梅本幸裕先生よりいただいております。

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](#)



横山 敦  
額瀨 拓海  
菅原 明

東北大学大学院  
医学系研究科  
分子内分泌学分野

## 新たなアンドロゲン受容体制御因子を求めて

アンドロゲン受容体 (AR) は核内受容体 (NR) スーパーファミリーに属するリガンド依存的な転写因子である。NR はリガンドであるステロイドホルモンや脂溶性ビタミン等を認識すると、そのリガンド結合ドメインの立体構造をダイナミックに変化させ、転写共役因子と呼ばれる一群の転写制御因子との相互作用介し転写活性を発揮する。NR はその最初の転写共役因子である SRC-1 の発見以降、数多の転写共役因子が見いだされ報告されてきた。その結果、転写共役因子はヒストンのアセチル化/脱アセチル化、メチル化/脱メチル化、クロマチンリモデリング活性等を有した酵素やそれらのアダプター分子であって、これら因子群による協調したエピゲノム調節がリガンド依存的な NR の転写活性化に重要であることが明らかとなったといえる<sup>1</sup>。

一方で、これらの転写共役因子の多くはイーストツーハイブリッド法や GST プルダウンなどにより、NR との生化学的に安定的な相互作用に基づいて取得されてきたことには注意が必要である。すなわち一過性に相互作用する転写共役因子や、生化学的に弱い相互作用をしている因子は見逃されてきた可能性がある。このような転写共役因子を含めた AR のインタラクトームを包括的に理解するために、我々のグループでは RIME (rapid immunoprecipitation mass spectrometry of endogenous proteins) 法と呼ばれるプロテオミクスの手法を導入している<sup>2</sup>。RIME 法はホルマリン等で架橋固定した細胞核抽出液から標的とする転写因子に特異的な抗体で複合体ごと免疫沈降を行い、構成タンパク質を質量分析により網羅的に同定する手法である。特異的な抗体を用いることで内在性の転写因子複合体を精製・同定できる点、架橋したサンプルを用いることで相互作用の微弱なタンパク質も含め高感度な同定ができる点が特色である。

この RIME 法を用いてヒト前立腺癌由来細胞株 LNCaP 細胞から AR のリガンド依存的なインタラクトームの同定を行った<sup>3</sup>。この中で我々は新規 AR 転写共役因子 EAP1 (IREF2BPL) を見出している。EAP1 は従来の免疫沈降法では相互作用を検出できないが、細胞内では確かに AR と相互作用しその転写活性を促進する因子であった。さらにヒト前立腺癌サンプルを用いた病理解析により悪性度・予後との相関性も見出している。このことは、NR の転写共役因子にこれまで見逃されてきた一群の存在を示唆すると考えられ、その中には新たな創薬標的も含まれていることが期待される。

さらに、もう一つ注目すべき点は、このインタラクトーム中に FOXA1

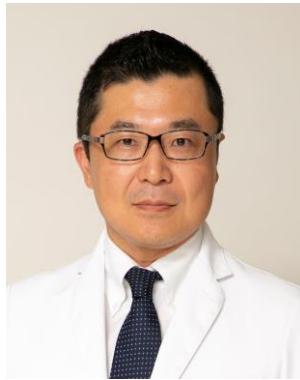
や Nkx3.1 といったパイオニア因子も含まれていたことである。パイオニア因子とは、不活性なクロマチンにも直接結合することが可能であり、さらにクロマチン構造をオープンにする活性を有している転写因子のことである<sup>4</sup>。これらは NR の近傍において機能し、その標的遺伝子特異性を規定していると考えられるが、必ずしも NR との相互作用は必要ないため従来の生化学的な相互作用を指標にした同定法では取得が難しかった。そこで今回行った RIME 法により、NR のパイオニア因子の網羅的な同定も可能となる可能性がある。すなわち、AR は前立腺のみならず例えば骨格筋においても発現が認められるが、骨格筋においては固有の標的遺伝子を有し PSA 等は誘導しないことはよく知られている<sup>5</sup>。これは骨格筋特異的な未知の AR のパイオニア因子が存在することを意味する。そこでこの RIME 法による解析を骨格筋細胞の AR でも行い、現在新規の AR パイオニア因子の同定・解析を行っており、成功した後は本学会で報告したいと考えている。

以上、述べてきた通り新たなプロテオミクス的手法を取り入れることで、NR による転写制御メカニズム研究に新たなアプローチが加わった。RIME 法は直接的な相互作用因子に加え、間接的なあるいは微弱な相互作用因子、パイオニア因子を含め転写因子のインタラクトームを包括的に理解することが可能となる。ご興味のある先生方はぜひお声掛けください (ayokoyama@med.tohoku.ac.jp)

#### 参考文献

1. Yokoyama, A., Fujiki, R., Ohtake, F. & Kato, S. Regulated histone methyltransferase and demethylase complexes in the control of genes by nuclear receptors. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* **76**, 165-173 (2011).
2. Mohammed, H., *et al.* Rapid immunoprecipitation mass spectrometry of endogenous proteins (RIME) for analysis of chromatin complexes. *Nat Protoc* **11**, 316-326 (2016).
3. Yokoyama, A., *et al.* Identification and Functional Characterization of a Novel Androgen Receptor Coregulator, EAP1. *J Endocr Soc* **5**, bvab150 (2021).
4. Jozwik, K.M. & Carroll, J.S. Pioneer factors in hormone-dependent cancers. *Nat Rev Cancer* **12**, 381-385 (2012).
5. Sakakibara, I., *et al.* Myofiber androgen receptor increases muscle strength mediated by a skeletal muscle splicing variant of Mylk4. *iScience* **24**, 102303 (2021).

[↑目次に戻る](#)



福原 慎一郎

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)

## 非侵襲的な精巣内造精機能評価法の確立を目指して

2022年4月に男性不妊診療の一部が保険診療となり、無精子症に対して行われる精巣内精子採取術も保険診療の一環として行われるようになりました。2015年の全国調査によると無精子症に対して行われる顕微鏡下精巣内精子採取術の精子採取の確率は34%と低く、満足できるものではありません。AZF以外には術前に精子採取の可能性を予測する確立されたマーカーは存在せず、術前に精巣内の状態を評価する方法の開発が待ち望まれています。これまでの報告から精巣内のクレアチン（クレアチニンではない）が精巣内の状態を反映する可能性に着目し、研究を行っています。クレアチンのほとんどはクレアチンリン酸塩として筋肉内に存在し、エネルギー源として使用されています。その代謝産物が腎機能の指標としてなじみの深いクレアチニンとなり腎から排泄されます。精巣は筋肉に次いでクレアチンの豊富な臓器であり、また、筋肉とは違いそのほとんどがクレアチンリン酸塩ではなくクレアチンとして存在しています。

体内の低分子を評価する画像手法としてボクセル内の状態を評価する手法であるMRspectroscopyなどがありますが、空間分解能に優れたCEST-MRIという新たな手法を用いて精巣内の代謝状態を評価することを試みています。CESTとはchemical exchange saturation transferの略でアミドプロトンを対象としたAPT-CESTイメージングなどが臨床応用されつつあります。私たちはクレアチンに着目し、Cr-CESTを用いた研究を行っております。

まずマウスを用いて動物用MRIにてCr-CESTが精巣の評価に用いることができることを虚血モデルおよび放射線照射モデルにおいて報告してきました（Takahashi et al. J Magn Reson Imaging 2021）。放射線照射モデルでは精巣に部分的に放射線を照射することにより、精巣内の造精機能の分布を描出できることを報告しました。さらに抗がん剤モデル（Kuribayashi et al. Magn Reson Med Sci 2022）や、SCOあるいはMAモデルを用いてその差についても描出できることを報告してきました（Kuribayashi et al. Reprod Med Biol 2023）。

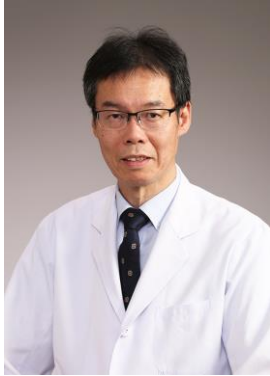
精巣では前述のようにクレアチンがクレアチンリン酸塩ではなくクレアチンとして存在していますが、その意義について現在KOマウス等を用いながら基礎的検討を行うとともに、臨床実機にCr-CESTをインストールし非侵襲的な精巣内造精機能評価法の開発を目指して検討をすすめています。

今後もこの分野の研究が進み実臨床への還元を目指すとともに、臨床

基礎を問わずまた若い世代の先生にとっても興味ある分野であり続けるよう頑張っていきたいと思っております。

[↑目次に戻る](#)

## ラボ 紹介



白石 晃司

山口大学大学院

医学系研究科

泌尿器科学講座

アンドロロジーグループ

## ～細く長いアンドロロジー研究～

令和4年8月1日付けで、山口大学泌尿器科学教室の第5代教授として就任いたしました白石晃司と申します。オンコロジーやロボット手術が専門でないと泌尿器科では主任教授への就任は難しいと言われる中で、本役職を拝命していただいたことにつきまして、長年ご指導を賜りました日本アンドロロジー学会の先生方に改めてごあいさつと感謝申し上げます。引き続き本邦におけるアンドロロジーの発展につきまして微力ですが、私自身および教室員が一丸となり、アンドロロジー研究に邁進していきたいと思っております。

山口大学泌尿器科におけるアンドロロジーの診療および研究の歴史は、半世紀を超えています。残念ながら私はお会いしたことはございませんが、第2代教授の酒徳治三郎先生の時代には教室のメインテーマでありました。酒徳先生ご自身の論文も含めると、1965年の最新医学という雑誌に”Biopsy of the testis”というタイトルで掲載されており、50年以上前から本領域の研究が開始されていたことがわかります。当教室から初めて英文誌に掲載された論文は、今から40年前の Takihara H, Sakatoku J, et al. Significance of testicular size measurement in andrology. I. A new orchimeter and its clinical application. Fertil Steril 1983 であり、打ち抜き式オーキドメーター開発に至った元の論文です。瀧原先生は小生が1995年に入局したときの助教授であり、1年間のみご指導を賜りましたが、私の師匠的存在です。瀧原先生のアクティブな学会活動から「Mr. アンドロロジー」と称されていたようです。当時の本学会を知る先生方には懐かしいお名前ではないかと察いたします。1980年代後半から90年代は教室の研究の主流はアンドロロジーであり、当時の本学会の抄録集を拝見しますと、毎年2～3演題は当教室より発表させていただいておりました。Molecular biology のレベルまでは踏み込まれていないようでしたが、さまざまな病態モデルをラットで作成し、造精機能障害のメカニズムを探る研究内容や、臨床的には精索静脈瘤のカラードプラーやシンチを用いた非侵襲的な診断や、国内でもいち早く顕微鏡下精路再建に取り組みされていました。私の研修医時代には精索静脈瘤結紮術は当然のことながら、閉塞性無精子症に対する人工精液瘤は定期的に手術リストに存在していました。

1993年の第3代教授内藤克輔先生からは教室の研究はオンコロジー中心となり、その流れは第4代教授松山豪泰先生にも引き継がれました。私自身アンドロロジーに興味があり泌尿器科に入局しましたので、大学



院の時の指導者はいませんでした。基礎の教室の先生方からご指導を仰ぎ、精巣の虚血一再灌流モデルにおける germ cell のアポトーシスに関する論文 (Biol Reprod 2000) で 2001 年に学位を取得しました。しかし、私自身が関連病院に出向した時点で、大学でのアンドロロジーチーム (もともと私 1 人でしたが) は消滅しました。2006 年にアイオワ大学でのポストドクを終了し、引き続き大学で実験を継続すると意気込んで様々な発現ベクターや遺伝子改変 Leydig 細胞を持ち帰ったのですが、教室のメインテーマはオンコロジーであり、それらを使用することはなく、帰国してからは透析病院などの関連病院での勤務を数年間命じられ、悶々とした日々を過ごしました。しかし帰学できるまで腐ることなく、関連病院にて夜間のゴナドトロピン分泌動態を調べるための徹夜での採血を行い、検診の多い病院でしたので、ペロニー病 (Shiraishi K et al. J Sex Med 2012) や精索静脈瘤の疫学調査を行いました。非閉塞性無精子症におけるサルベージホルモン療法 (Shiraishi K et al. Hum Reprod 2012) は関連病院 (宇部興産中央病院) 在籍中に行った臨床研究です。

2009 年 4 月に助教として帰学しても当然にごとく大学院生は居ませんでした。初めて指導した論文は、自己開発コースで医学部の 3 年次に泌尿器科に配属された学生で、採取した精巣内 fluid 中のテストステロン濃度を造精機能の関連を調べてもらいました。私自身、指導に気合が入っていましたので 4 か月で Andrology にアクセプトされる仕事をしてもらい、first author で論文を執筆してもらいました。(Shinjo E et al. Andrology 2013)。その翌年も同様に学生に実験を手伝ってもらい、非閉塞性無精子症組織におけるアンドロゲン受容体の発現に関する内容で、なんとか形にすることができました (Kato Y et al. Andrology 2014)。初めての大学院生は岡 真太郎であり、当然私の期待も高くなり、指導も厳しくなりました。その結果、岡先生は大学院の間に Journal of Urology, Andrology そして学位論文の Endocrinology に 3 本の論文を発表してくれました。次の大学院生の田原正則の論文 (Biol Reprod 2021) は、2022 年の日本生殖医学会学術奨励賞を受賞することができました。写真は現在のアンドロロジーグループで左から浜辺龍太郎 (院生)、筆者、岡 真太郎 (助教)、堀口直也 (院生) です。是非とも学会等でお声かけください。

当教室では現在、1) 精細胞研究としてトランスクリプトーム解析を中心として網羅的遺伝子解析やシングルセル解析、2) ライディッシュ細胞を中心とした生殖内分泌研究を 2 本柱として行っております。私自身は教授就任後は自分でマイクロピペットを持つ時間はありませんが、准教授時代まではマイクロピペットを握り、ヒト精巣組織の RNA-seq を行

って参りました。今後はオミックス解析など DNA-RNA-protein レベルで解析し、多光子顕微鏡などを用いて視覚的にも造精機能を俯瞰する方向で実研究を進めております。In vitro 精子形成をヒトに適用する前に、まず造精機能障害の病態を十分に理解する必要性を常にかけております。

コロナ前には年間、精索静脈結紮術：約 150 例、micro-TESE：約 40 例、精路再建：約 20 例を行っていましたが、県外からの受診患者に頼っていたためその症例数は激減しました。しかし 2022 年 4 月の不妊治療の保険適用により、徐々に患者数の回復を認めております。上記 3 術式についてはさらに成績を向上させ、精路再建も保険適用になるよう尽力したいと考えております。

以上、常に少ない人数でアンドロロジーの研究および臨床に打ち込んでおります。これといった大きな仕事は達成できておりませんが、常に一塁打かバント程度の論文を書いて、自分たちの努力が形になることにささやかな喜びを感じております。一度消えかけた当教室のアンドロロジーの灯を、皆で協力して再燃させることができればと思っています。細いですが、長い私たちのアンドロロジー研究の歴史に支えられて、これからも日本アンドロロジー学会のお世話になり、微力ですがその運営に貢献できれば幸いです。今後とも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



梅本 幸裕

名古屋市立大学医学部  
附属西部医療センター  
泌尿器科 教授

## 日本アンドロロジー学会 第42回学術大会の開催案内

日本アンドロロジー学会 第42回学術大会、ならびに第33回精子形成・精巣毒性研究会を2023年6月23日～24日に名古屋で開催することとなりました。伝統のある本学会を名古屋市立大学が担当として開催させていただくことは大変光栄に存じます。

今回のテーマは「待ったなしのアンドロロジー 超少子・超高齢化を診る」とさせていただきました。アンドロロジー分野は男性のみとはいえ、現在の日本における少子化問題と男性がんの罹患数が1位となる前立腺、の両方を診断、治療、研究する分野であります。まさに現代日本が抱える問題に取り組む学問になっております。

招請講演①として中部地区最大級の規模である梅村学園中京大学の梅村清英理事長を迎えて、少子化における学校運営についてご講演いただきます。また招請講演②として総合研究大学院大学学長であり、行動生態学、自然人類学を専門とする長谷川真理子先生を迎えて、まさに人類学からの超少子・超高齢化についての講演をいただきます。ほかにも多数の特別講演、基礎系、臨床系のシンポジウムと2日間とも見ごたえのある内容を準備しております。是非多くの方々の参加、また発表をお待ちしております。

新型コロナウイルスの取り扱いは変わってくる予定ではありますが、まだまだ不自由な生活を強いられているとは存じます。学会はやはり対面式が基本であり、そこでの議論や出会いが重要と考えております。十分な感染対策を行ってまいります。また2022年11月にはジブリパークが開園され会場からのアクセス（電車）も便利です。是非この機会に名古屋にお越しいただき、熱い議論と楽しい時間をお過ごしいただくと幸いです。

[↑目次に戻る](#)