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.31 (2025.10.10)

(年2回発行)

巻頭言

<u>巻頭言</u> 辻村 晃

最近のアンドロロジーの話題

1) テストステロン分泌の中枢制御メカニズム

上野山 賀久

2) 円形精子細胞注入胚におけるエピジェネティックな異常と修正の試み

井上 和奏・大我 政敏

3) 岡山大学病院におけるアンドロロジーの取り組み

富永 悠介

ラボ紹介

性ホルモンと核内受容体に関する基礎研究

嶋 雄一

学術集会報告

日本アンドロロジー学会 第44回学術大会の開催報告と御礼

原山 洋



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には、平素より学会運営に格別のご理解とご協力を賜り、心より御礼申し上げます。

去る 6 月に神戸市で開催されました第 44 回学術大会は、多くのご参加をいただき、大変盛況のうちに終了いたしました。大会の成功にご尽力いただいた大会長・原山洋先生をはじめ、教室スタッフの先生方にあらためて深甚なる感謝を申し上げます。

さて、今回のニュースレターでは、アンドロロジー領域の最新の話題として、 以下の3編の記事をご寄稿いただきました。

- 1. 「テストステロン分泌の中枢制御メカニズム」 (名古屋大学大学院生命農学研究科動物生殖科学 上野山 賀久先生)
- 2. 「円形精子細胞注入胚におけるエピジェネティックな異常と修正の試み」 (麻布大学大学院獣医学研究科動物応用科専攻動物工学研究室 井上 和奏先生、大我 政敏先生)
- 3. 「岡山大学病院におけるアンドロロジーの取り組み」 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・腎泌尿器科学 富永 悠介先生、 荒木 元朗先生)

また、ラボ紹介としましては、

久留米大学医学部解剖学講座顕微解剖・生体形成部門 嶋 雄一先生より ご寄稿いただきました。

さらに、第44回学術大会のご報告を神戸大学大学院農学研究科生殖生物学の 原山 洋先生よりいただいております。

本学術大会同様、今後も会員の皆様と直接顔を合わせ、活発な議論と交流を 重ねられることを心より願っております。

末筆ながら、会員の皆様の一層のご発展をお祈り申し上げます。



上野山賀久先生 名古屋大学大学院生命 農学研究科動物生殖科学

テストステロン分泌の中枢制御メカニズム

テストステロンは、精子形成と副生殖器の機能維持に必須のホルモンである。本稿では、テストステロン分泌の中枢制御メカニズムについて最新の知見を含め概説したい。

2003 年、中枢性性腺機能低下症の男性患者でキスペプチン受容体 GPR54 の機能 喪失性変異が発見され、キスペプチンの生殖中枢制御における役割が注目された。この発見を契機に、キスペプチン研究が盛んとなり、キスペプチンが哺乳類の種を超えて、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 分泌を促進する生殖機能のマスター調節因子であることが明らかとなった。2008 年スペインにて第1回世界キスペプチン会議が開催された頃には、視床下部弓状核のキスペプチンニューロンが、促進性の神経ペプチドであるニューロキニンBと抑制性の神経ペプチドであるニューロキニンBと抑制性の神経ペプチドであるダイノルフィンAを共発現することが報告され、これらの頭文字をとって KNDy ニューロンと呼ばれるようになった。さらに、同ニューロンがGnRH のパルス状分泌を駆動する「GnRH パルスジェネレーター」の本体であり、テストステロン分泌を支配する可能性が示唆された。

筆者らは当時、遺伝子改変ラットを用いて、この仮説の検証をはじめた。まず、キスペプチン遺伝子(Kiss1)ノックアウト(KO)ラットを作製すると、雌雄ともに性腺刺激ホルモン分泌を消失し、性腺は未発達で不妊となった[1]。次に、Kiss1 KO ラットの弓状核に Kiss1 発現ウイルスベクターを投与して KNDy ニューロンを復元したところ、復元割合に応じて LH パルスが回復した [2]。興味深いことに、わずか 20%の KNDy ニューロンの機能を回復すれば、明瞭な LH パルスが観察された。このことから、一部の KNDy ニューロンの機能を回復すれば、中枢性性腺機能低下症の症状を克服できる可能性が示唆された。一方で、ウイルスベクター感染細胞が多数存在しても、KNDy ニューロンの復元が不十分な場合には LH パルスの回復は認められず、KNDy ニューロンが GnRH パルスジェネレーターの本体であることが実証された。

このように、キスペプチン発見以降、テストステロン分泌を含む性腺機能を司る中枢制御メカニズムの理解は大きく進展し、臨床応用にむけた研究も進みつつある。2026年には、名古屋で第5回世界キスペプチン会議が開催される予定である[3]。キスペプチン研究者が一堂に会する本会議での議論が、男性不妊やlate-onset hypogonadism (LOH) 症候群の病態解明や治療戦略の開発に役立つことが期待される。

引用文献

- 1 Uenoyama et al., J. Neuroendocrinol. 27, 187-197 (2015).
- Nagae et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 118, e2009156118 (2021).
- 3 https://sites.google.com/view/kisspeptin2026/home



井上和奏先生 麻布大学大学院獣医学研究科 動物応用科専攻 動物工学研究室



大我政敏先生

円形精子細胞注入胚におけるエピジェネティックな異常と修正の試み

非閉塞性無精子症(NOA)は男性不妊の約10-15%を占め、精子が得られない症例に対して未成熟な精子細胞を用いる円形精子細胞注入法(ROSI)が注目されている。しかし、ROSI 胚の胚盤胞期到達率(胚盤胞率)や産仔作出成功率(産仔率)は顕微授精(ICSI) 胚と比較して低く、我々のマウス実験でも、ICSI 胚の胚盤胞率90%・産仔率60%に対し、ROSI 胚ではそれぞれ50-60%、30%程度であり、安全性の懸念からも臨床応用は極めて限定的である。

発生能低下の一因として、ROSIでは精子と異なるクロマチン構造が持ち込ま れる点が注目されている。成熟精子はヒストンがプロタミンに置換されている のに対し、円形精子細胞はヒストンを保持するため、ROSI 胚では ICSI 胚とは異 なる過剰なヒストンメチル化状態を引き起こすと考えられている。実際、1細胞 期の ROSI 胚では、その雄性前核に円形精子細胞由来とされる高レベルな H3K9me3 が報告されており (Kishigami et al., 2006)、我々も高レベルな H3K36me3 (High-H3K36me3) と H3K27me3 (High-H3K27me3) を報告している (Ooga et al., 2023, Sakamoto et al., 2022)。この High-H3K27me3 に着目 し、次世代シーケンサーを用いた解析から ROSI 胚に特異的なクロマチンの凝集 部位と付近の遺伝子の発現低下を見出した。さらにこれらの領域が、円形精子 細胞において H3K27me3 が豊富であることを確認した(Sakamoto et al., 2022)。授精後のメチル化反応を阻害する実験からも、High-H3K27me3の起源が 円形精子細胞由来であることが示された。これらの知見は、ROSI 胚における胚 性遺伝子発現活性化(ZGA)の異常が、円形精子細胞により持ち込まれたクロマチ ン構造に起因することを示唆している。さらに我々は、High-H3K27me3の修正を H3K27me3 抑制変異体や脱メチル化酵素 KDM6B の強制発現により試み、そのシグ ナルの減少に成功したものの、胚発生改善には至らず、条件最適化が課題とな っている。

また、近年 ROSI 胚を H3K9me2 阻害剤(A366)で処理することで産仔率が 2 倍に 向上すること (Wang et al., 2022) や、授精前の円形精子細胞を Trichostatin A(TSA)処理することで High-H3K36me3 (Ooga et al., 2023)と胚盤胞率が改善すること (Hosseini et al., 2022) が報告されており、円形精子細胞に起因するエピジェネティクス異常と、その低い発生能との関連が広く認識されつつある。今後、ROSI 胚あるいは授精前の円形精子細胞に対して、エピジェネティクス改変薬剤を適用し、安全性に十分配慮しつつ胚発生能を改善する技術の確立が期待される。



富永悠介先生 岡山大学大学院医歯薬学総合 研究科・腎泌尿器科学



荒木元朗先生

岡山大学病院におけるアンドロロジーの取り組み

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・腎泌尿器科学の富永と申します。このたび、貴重な機会を賜り、当院におけるアンドロロジー診療を紹介させていただくことになりました。

我々のグループである第一研究室は、アンドロロジーを専門とし、男性不妊症、 性機能障害、性別不合、内分泌疾患などに関連した泌尿器疾患を扱っております。 さらに、尿路結石症治療や人工尿道括約筋埋め込み術など良性疾患を中心として 多岐にわたる領域にも取り組んでいます。本稿では、そのなかでも特に注力して いる生殖医療(男性不妊症)、性機能障害、性別不合に関する近年の取り組みを中 心にご紹介いたします。

1) 生殖医療 (男性不妊症)

当院における男性不妊症診療は、これまで主に精索静脈瘤手術や性機能障害に対する治療を中心に展開してきました。2022 年の不妊治療保険適用を契機として診療拡大を目指すこととなり、私が責任者を拝命いたしました。

非閉塞性無精子症に対する顕微鏡下精巣内精子採取術(Micro-TESE)については、これまでは連携施設に依頼しておりましたが、2024年にようやく岡山大学病院でも再開する運びとなりました。導入にあたり最も大きな課題は、TESEに対応可能な胚培養士の確保でした。対応可能な人材は地域では限られており、現在は連携施設から招聘する形で実現しています。特に、合併症を有する患者の手術などは、大学病院で施行する方が望ましいと考えており、多くの患者に施行できることになると期待しています。Micro-TESE は年間数例と少数ながら、外来受診患者数の増加に伴い、今後さらに症例数の拡大が期待されます。

こうした体制整備が進み、2025年4月からは小崎成昭先生(平成28年卒)が 北海道より岡山大学病院に国内留学として着任し、3年間にわたりアンドロロジー研修を開始されました。

また、地域における男性不妊症診療については、第 76 回西日本泌尿器科学会シンポジウムにおいて「地方における男性不妊症診療の現状と専門医育成の課題」と題して講演する機会をいただきました。生殖医療分野では依然として地域格差が大きく、泌尿器科における生殖医専門医は全国でわずか 79 名、そのうち岡山から西の地域には 7 名しか存在しません。このような状況を踏まえ、施設間の連携強化の重要性について発表させていただきました。

なお、私自身も本年、生殖医療専門医試験を受験予定です。岡山大学病院 腎泌尿器科として初の生殖医療専門医となれるよう、引き続き尽力してまいります。

2) 性機能障害

性機能障害の分野では、LOH 症候群 (加齢男性性腺機能低下症候群) や低ゴナ

ドトロピン性性腺機能低下症に対するテストステロン補充療法をはじめ、勃起障害や射精障害の診療や研究に取り組んでいます。今後は、PDE5 阻害薬に反応が乏しい患者に対する新たな治療アプローチの確立が重要と考えています。

性機能学会は、Andrology を志す若手医師にとって大きな目標となる学会であり、当研究室からも第34回および第35回学術総会に若手を中心とした多くの先生方が参加しました。私自身も初めて総会賞セッションに演題を応募し、貴重な経験を得ることができました。第34回学術総会では小林知子先生が「第18回学会賞」を受賞されました。受賞対象論文は、「日本人女性のアンダーへア処理に関する意識と実践一岡山、東京、大阪、神奈川所在の医療機関における調査」であり、非常に栄誉ある成果です。近年は、海外の学会や論文においても女性の性に関する研究が活発化しており、我々のグループとしても今後この領域に積極的に取り組んでいきたいと考えております。

また、2026年1月10日には第33回日本性機能学会西部総会が岡山で開催されることとなりました(会長:独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター 市川孝治先生)。地元開催という貴重な機会に、多くの先生方にご参加いただけるよう盛会に向けて尽力してまいります。

3) 性別不合 (GI: Gender Incongruence)

2024年のGID学会において、従来「性同一性障害(GID)」とされてきた疾患名が「性別不合(GI: Gender Incongruence)」に変更されました。歴史的には、GID は精神疾患の分類の一つとして位置づけられていましたが、現在では「性と健康に関する状態」として国際的に定義されています。その流れを受け、本邦においても名称が統一され、同時に学会名も「日本 GI (性別不合)学会」へ改称されました。さらに、新たな診療ガイドラインも発刊され、臨床現場における重要な指針となっています。

2024、2025 年の学会は沖縄、東京で開催され、我々のグループも多くの演題を登録し、発表を行いました。最近では、新たにジェンダー診療を開始し学会活動にも取り組んでいる施設が増えていることを実感いたします。

また、私自身はテストステロン補充療法が体組成に与える影響・変化に関心を持ち、これまでの研究成果をまとめた論文が *Andrology* 誌に掲載される機会を得ました。今後も、性別不合に関する基礎的・臨床的研究を一層発展させていきたいと考えております。

Tominaga Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, et al. Trans men can achieve adequate muscular development through low-dose testosterone therapy: A long-term study on body composition changes. *Andrology*. 2025;13(2):275-285. doi:10.1111/andr.13640

当研究室はまだ発展途上ではありますが、生殖分野を中心に徐々に軌道に乗りつつあります。今後もアンドロロジーの研究・診療に力を注ぐとともに、次世代を担う若手や学生にその魅力を伝えていくことが重要と考えています。引き続き、学会活動などを通じてご指導ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。





嶋 雄一先生久留米大学医学部解剖学講座顕微解剖・生体形成部門

性ホルモンと核内受容体に関する基礎研究

久留米大学は1928年に九州医学専門学校として開校し、2028年には創立100周年を迎えます。解剖学講座も開校と同時に設立され、約100年の歴史を有しています。現在は「肉眼・臨床解剖部門」と、私が所属する「顕微解剖・生体形成部門」の2部門体制で教育と研究を行っています。歴代の主任教授は電子顕微鏡を用いた生体組織の超微細構造解析を推進し、とりわけ第3代主任教授・村上正浩先生は、精巣の体細胞や精子形成の様子を精緻かつ美しい電子顕微鏡像として数多く残されました。同じく精巣を研究対象とする私が第6代教授として赴任したのも、不思議なご縁を感じております。

私が2021年10月に着任してから、まもなく4年を迎えます。この間、組織学・発生学教育を担当するとともに、人材および研究環境の整備を進めてまいりました。現在は、助教3名(井上実紀先生、嶋香奈子先生、高橋史也先生)、研究補助員の永井淳子さん、秘書の天野環さんとともに、6名体制で研究と教育を行っています。研究環境としては、各種マウス系統の作出に加え、免疫染色を含む組織学的解析、細胞ソーティング、シングルセル解析、遺伝子発現解析やエピゲノム解析の実験系を整備し、これらを基盤として以下の3つの研究テーマに取り組んでいます。

1. 胎仔ライディッヒ細胞の分化と成獣ライディッヒ細胞への移行プロセス の解明

胎仔ライディッヒ細胞と成獣ライディッヒ細胞は性質の異なる別個の細胞集団であることが知られています。しかし両者の発生学的関係や、胎仔型から成獣型への移行過程・分子メカニズムは未解明であり、現在シングルセル解析やクローン解析を含む細胞系譜追跡に取り組んでいます。

2. 男性ホルモン受容体 (AR) の細胞特異的分子機能の解明

ライディッヒ細胞が分泌する男性ホルモンは、精子形成や性欲の亢進のみならず、筋・骨の発達、体毛増加、認知機能や代謝制御など多様な生理機能に関与しています。AR(androgen receptor)は全身の組織に発現し、組織ごとに異なる遺伝子制御を担っていると考えられます。我々はAr遺伝子ノックインマウスを用いて、細胞特異的なARの分子機能を明らかにすることを目指しています。

3. 脾臓の血管構築における核内受容体 NR5A1 の機能解明

NR5A1 は副腎や生殖腺の発生に必須の転写因子ですが、脾臓の血管内皮細胞にも発現しています。我々の解析から、NR5A1 が脾臓におけるステロイドホルモン合成を制御するだけでなく、免疫機能にも関与していることが明らかになりつつあります。

現在、当教室には大学院生は在籍していませんが、第3学年で研究室に配属された学部学生が4・5年次も継続して研究に参加しています。また、インターンシップや交換留学を通じて外国人学生も滞在し、多様な人材が集う活気ある環境となっています。学生たちは教員とともに上述の研究テーマに取り組んでおり、近い将来、論文として成果が結実すると確信しています。

最後に、私と日本アンドロロジー学会との関わりについて触れたいと思います。2017年に倉敷芸文館で開催された第36回学術大会(永井敦会長)で教育講演を担当したのが最初のご縁であり、2022年からは理事を拝命しております。このたび、2028年に開催予定の学術大会を担当させていただくことになりました。現在、福岡市または久留米市での開催を検討しており、多くの会員の先生方にご参加いただければ幸いです。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

学術集会



原山 洋 神戸大学大学院 農学研究科

日本アンドロロジー学会 第 44 回学術大会(兵庫県神戸市)の 報告と御礼

2025年6月20日・21日に日本アンドロロジー学会第44回学術大会を第35回精子形成・精巣毒性研究会および第55回精子研究会との共同で、兵庫県教育会館ラッセホールにて開催しました。両日とも好天に恵まれ、236名ものご参加を頂きました。ご参加いただきましたすべての皆様に心からお礼申し上げます。

今大会では「基礎と臨床の協働研究」というテーマを付け、これに沿ってプログラム編成を行いました。特別企画講演では大会長のたっての願いで、明治大学バイオリソース研究所国際インスティテュートの長嶋比呂志先生に、基礎と臨床の協働研究を最も成功されている事例として異種臓器移植に関する最新の研究情報をご紹介いただきました。また大韓民国から Korea University 教授の Du Geon Moon 先生と Seoul National University 教授の Hwancheol Son 先生をInvited speaker としてお招きし、日本の基礎分野と臨床分野の若手研究者お二人とともに「The Japan・Korea Joint Symposium on Andrology」を開催しました。このほかにも教育講演、セミナーなどの臨床系プログラムを充実させるとともに、農学系大会校の独自色を出すために、実験動物、家畜、鳥類および魚類に関する多彩な学術テーマのシンポジウムを複数企画しました。そのため例年の学術大会よりも基礎系のプログラムが多い構成でしたが、ご参加の皆様、特に臨床医の先生方にヒト以外の哺乳類での雄性生殖生物学・アンドロロジーの最新研究をご紹介できたことは大きな喜びです。このような試みが「新規の基礎と臨床の協働研究」のきっかけになることを祈っています。

本大会では学会賞候補発表として 22 演題,一般口頭発表として 19 演題,一般 ポスター発表として 39 演題の合計 80 演題をご講演いただきました。学会賞の選考では高得点の講演が多く,大接戦でしたが,基礎部門では大阪大学・麻布大学の鴨下真紀先生が,臨床部門では福島県立医科大学の佐藤雄一先生が学会賞を受賞されました。また基礎部門・会長賞を横浜国立大学の大石航世先生が受賞されました。

本大会の開催にあたり絶大なるご支援を頂きました神戸大学学長 藤澤正人先生,神戸大学医学研究科教授 三宅秀明先生,准教授 千葉公嗣先生,ならびに学会理事長 辻村晃先生,さらにお力添えを頂きましたすべての皆様に深くお礼申し上げます。

写真説明

- 1. 著者
- 2. 千葉先生(後列右から3人目)とスタッフ一同

