

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.1 (2010.7.10)

(1月、7月 年2回発行)

巻頭言

最近のアンドロロジーの話題

- 1) [selective androgen receptor modulator \(SARM\)の話題](#)
- 2) [最近のアンドロロジートピックス](#)
- 3) [LOH症候群の現状と展望](#)

ラボ紹介 ([熊本大学 発生医学研究所 生殖発生分野](#))

学会報告 ([ASA 36th Annual Meetingに参加して](#))

理事長 並木 幹夫

柳瀬 敏彦

伊藤 直樹

辻村 晃

山田 源

高 栄哲

巻頭言

日本アンドロロジー学会ニュースレター (Web版) を発刊するにあたり、一言ご挨拶申し上げます。

日本アンドロロジー学会は来年で設立30周年を迎えさせていただきます。本学会の目的はアンドロロジー (男性学、雄性学) に関する研究者交流、情報交換を通じアンドロロジー分野の研究、診療の発展をはかることと理解しております。この意味において、年1回開催される学術集会の開催および学術集会時の抄録集 (学会記事) の配布のみでは、本学会の活動としては不十分ではないかという意見がありました。そこで、第28回学術集会時 (平成21年、富山) の理事会で、ニュースレター発刊が決定しました。そこで、事務局がニュースレター発刊に要する費用等を試算し、検討した結果、年2回程度 Web版のみでニュースレターを発刊することとしました。

初回は、準備期間が短いこともあり、原稿を依頼しました先生方には大変ご迷惑をおかけいたしました。初回の内容は①最近のアンドロロジー分野の話題、②研究室紹介、③学会報告にさせていただきましたが、次号以後、さらに内容の充実をはかりたく存じますので、ご投稿、ご意見を遠慮なく事務局までご連絡お願いいたします。

末筆でございますが、日本アンドロロジー学会会員の皆様、協賛会社様の益々のご発展を祈念申し上げます。



理事長 並木幹夫



柳瀬敏彦

福岡大学医学部
内分泌糖尿病内科

selective androgen receptor modulator (SARM)の話題

エストロゲン受容体(ER)の選択的修飾剤 (selective estrogen receptor modulator: SERM) の成功例としては、骨粗鬆症治療薬のラロキシフェンがよく知られている。ラロキシフェンは骨に対してはエストロゲン様作用を示すが、子宮内膜や乳線に対しては抗エストロゲン作用を発揮し、子宮癌や乳癌の誘発がないように、組織特異的に ER の機能を修飾する薬剤として設計されている。乳癌に関しては、ラロキシフェンは発症予防効果すら期待されている現状である。分子生物学的には、ER の転写調節に関与するコレギュレーター組織特異的なリクルートメント様式の違いによる機序などが想定されているが、詳しいメカニズムは明確ではない。同じ創薬コンセプトをアンドロゲン受容体(AR)においても期待し、SARM (selective androgen receptor modulator) の開発研究が進行中である。基本的には前立腺刺激活性をもたずに、AR のもつ骨量増加作用による骨粗鬆症薬や筋力増強作用による加齢性筋肉減弱症 (サルコペニア) の治療薬、ゴナドトロピンの分泌抑制作用を期待した避妊薬の開発等が期待されており、動物実験等から幾つかの候補化合物が報告されている。これらの SARM の AR への結合活性は、0.5nM と高親和性のものから数百 μM と低親和性のものまで様々である。またステロイド骨格をもつものから非ステロイド系で経口投与の可能なものまでであるが、現時点で臨床応用に至っているものはない。我が国において、経口アンドロゲン製剤が臨床現場で認可されない理由の一つとして前立腺刺激作用への懸念があるが、これら SARM 製剤はそれらの懸念を払拭する意味で、将来、大変、有望な LOH 治療薬となる可能性を秘めている。我々は最近、アンドロゲン-AR のもつ抗メタボ作用に注目し、前立腺癌細胞の PSA 発現は刺激せずに、熱産生蛋白の発現を亢進させるような化合物を探索し、該当する一つのステロイド誘導体化合物が、除睾ラットの血中中性脂肪値を有意に低下させることを見出し報告した。代謝面に作用する SARM 化合物の研究報告はほとんどなく、アンチエイジング、アンチメタボの観点からも興味をもって研究を続けている。



伊藤直樹

NTT 東日本札幌病院
泌尿器科

最近のアンドロロジートピックス

男性ホルモンはアンドロロジーの本幹というべき物質であり、男性において最も重要なホルモンの一つでもある。古くから男性ホルモン低下に伴い出現する症状、いわゆる“男性更年期障害、andropause”が注目され、数年前に” LOH (late-onset hypogonadosm)症候群 “が提唱されたことは記憶に新しい。そして質の高い横断的あるいは縦断的疫学研究により血中 testosterone 低下と骨密度の低下、筋肉量の減少と脂肪の増加、性功能低下などが関係していることが明らかとされた。それらの結果から、我々は中高年男性における男性ホルモンの重要性、男性ホルモン補充療法の必要性を再認識させられた。ところが男性ホルモンはさらに重要な役割を演じている可能性が最近示唆されている。

まず血中 testosterone 低下がメタボリック症候群発症のリスクファクターであることが報告されている^{1, 2)}。日本人を対象とした検討はなかったが、Akishita らは 30-64 歳の日本人男性 194 名を対象とした横断的研究を行い、血中総 testosterone とメタボリック症候群のパラメータとが有意に相関することを報告した³⁾。メタボリック症候群と関連するのであれば次に来るものは心血管系疾患や死亡率ということになる。実際衝撃的な結果が報告され始めた。

Shores らは退役軍人 858 名を対象として血中 total testosterone を 2 回測定した。2 回の測定結果とも 250ng/dl 未満であった群、いずれか 1 回が 250ng/dl 以上であった群、2 回とも 250ng/dl 以上であった群の順に生存率が有意に低下していた⁴⁾。Khaw らは 10 年間の前向き研究を行い、全死亡率のみならず心血管系疾患による死亡率、癌死亡率も血中 testosterone 低下群で有意に高いことを報告している⁵⁾。例えば心血管系疾患による死亡率に関しては、血中 total testosterone が最も低い群 (360ng/dl 未満) と最も高い群 (564ng/dl 以上) のオッズ比を比較すると 1 : 0.53 という結果であった。最近報告されたドイツでの前向き population-based study の結果でも血中 total testosterone 低下群 (250ng/dl 未満) では非低下群に比して腹囲、喫煙歴、飲酒歴、活動性、腎機能などで補正後も全死亡率 (HR 2.2)、心血管系疾患死亡率 (HR 2.56)、癌死亡率 (HR 3.46) が有意に高いという先行研究と同様の結果が確認された⁶⁾。以上のように testosterone 低下は骨密度低下や筋量低下といった古典的症候に止まらず、メタボリック症候群の危険因子であり、死亡率を有意に高くするという驚くべき結果が明らかとされている。

もう一つ興味深い報告として estradiol に着目したものがある。

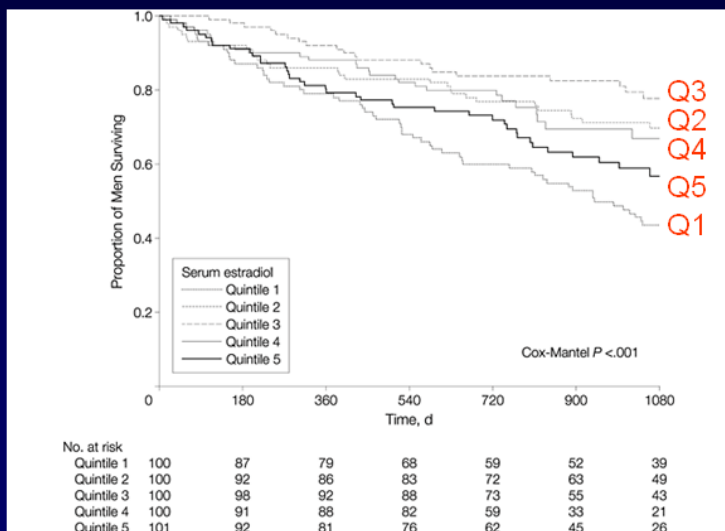
Jankowska らは慢性心不全患者では血中 estradiol が高い群と低い群で生存率が低いと報告した⁷⁾。血中 estradiol 値で 5 群に分けて検討したところ、血中 estradiol 値が最も低い群の生存率が最も低く、血中 estradiol 値が最も高い群の生存率が 2 番目に低いという結果であった (図 1)。Estradiol は testosterone から aromatization により産生されることから、estradiol が低い群での生存率低下は testosterone 低下を反映していると予想されるが、5 群間での血中 testosterone 値に差は認められないという結果であり (図 1)、estradiol 異常も死亡率に関する独立因子となりうる可能性が示唆されている。

このように testosterone、estradiol 異常は死亡率に影響する独立因子であり、今後生存に関する血液マーカーとなりうる可能性もあるし、男性ホルモン補充療法が寿命を延長させるか? という命題も提示された。アンドロロジー学は男性ホルモンを中止とした学問であり、今後アンドロロジー学の必要性は高まるであろうし、非常に重要な研究領域であることが再認識されるであろう。

- 1) Rodriguez A, Muller DC, Metter EJ, et al.: Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3568-3572, 2007.
- 2) Kupelian V, Hayes FJ, Link CL, et al.: Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3403-3410, 2008.
- 3) Akishita M, Fukai S, Hashimoto M, Kameyama Y, Nomura K, Nakamura T, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y.: Association of low testosterone with metabolic syndrome and its components in middle-aged Japanese men. *Hypertens Res*. 2010, 33(6): 587-91.
- 4) Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, et al.: Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 166: 1660-1665, 2006.
- 5) Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, et al.: Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease and cancer in men. *Circulation* 116: 2694-2701, 2007.
- 6) Haring R, Volzke H, Steveling A, et al.: Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J* Feb 17 (Epub ahead of print), 2010.
- 7) Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B, et al.: Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA* 301: 1892-1901, 2009.

血中estradiol値が高いあるいは低い慢性心不全患者は死亡率が高い

Jankowska EA, et al. JAMA 301: 1892 - 1902, 2009.



501名のHF患者を血中E2値で5群に分け生存率を検討

Q1: <12.90 pg/ml
 Q2: 12.90 – 21.79 pg/ml
 Q3: 21.80 – 30.11 pg/ml
 Q4: 30.12 – 37.39 pg/ml
 Q5: >37.39 pg/ml

血中testosterone値 (ng/ml)

Q1: 4.10
 Q2: 3.86
 Q3: 3.02
 Q4: 3.18
 Q5: 3.61

図 1

**辻村 晃**

大阪大学大学院
医学系研究科
器官制御外科学
(泌尿器科)

LOH症候群の現状と展望

男性更年期障害が、加齢男性性腺機能低下症候群（LOH 症候群）として医学的に認知され、その後、2007年1月に「診療の手引き」が発刊された。当初は本来、女性にのみ存在すると考えられていた更年期障害が男性にも存在するという概念そのものが目新しく、マスメディアに頻回に取り上げられた。実際、マスメディアの反響は素早く、多くの患者が医療現場が整備される以前に医療機関を受診したため、しばらく診療内容が混乱した時期があった。しかし、「診療の手引き」発刊後3年以上経過した現在、ホルモン補充療法の適応、治療選択肢、治療効果の評価や副作用発現の確認など、施設間である程度統一された感がある。ただし、今後解決されなければならない問題点もいくつか残されている。

まず第一に、ほとんど多くの施設で泌尿器科のみがLOH症候群を診療対象としている点があげられる。LOH症状には、身体症状、性機能症状に加えて精神・心理症状がある。多くの泌尿器科医は性機能障害の診療に関しては慣れているものの、その他の症状、特に精神・心理症状は決して専門分野ではない。しかし、心療内科や精神・神経科におけるLOH症候群の認知度、注目度はまだまだ低く、泌尿器科で対応し切れない「うつ」症状を中心とした患者の対応に苦慮することも多い。実際、心療内科での治療内容に満足できず、自ら更年期障害ではないかと考え、泌尿器科を受診する患者を多数経験してきた。このことは、治療対象とする患者の選別にも関わってくる。すなわち、LOH症状は強いが、テストステロンの低下はさほどでもない患者をいかに対応するかである。我々のこれまでの経験でも、LOH症状を主訴に受診された患者の1/3から半数近くはテストステロンの低下を認めていない。これらのテストステロンの低下を認めない患者を泌尿器科単独で請け負うには、LOH症状はあまりにも多彩すぎる。男性更年期障害という言葉が広まった初期の頃から指摘されてきたことではあるが、心療内科、精神・神経科や内科など他科と連携した横断的な診療体系の構築が今後の鍵となる。

今後の展望として、LOH症候群とメタボリックシンドロームなどの他の全身疾患との関連性が注目されている。メタボリックシンドロームは、内臓脂肪蓄積に高脂血症、高血圧、耐糖能異常（インスリン抵抗性）を合わせ持つ生活習慣病である。一方、LOH症状の一つにも内臓脂肪の蓄積があげられる。これまでの多数例の臨床研究から、低テストステ

ロン血症はメタボリックシンドロームのリスクファクターと報告されている。実際、テストステロンにはインスリン感受性の改善や抗肥満作用など、メタボリック因子に対する効果が報告されている。従って、テストステロン補充療法が糖尿病を含めたメタボリックシンドロームの改善に寄与する可能性は否定できない。さらに、最近、心血管系疾患の発症に絡んで注目が集まる血管内皮機能についても、テストステロンの作用が報告された。基礎実験により、テストステロンが NOS を活性化し NO を放出することで血管内皮機能が維持、改善されることが確認されている。今後は、テストステロンと血管内皮機能障害である心血管系疾患との関係について、メタボリックシンドローム同様、大規模臨床研究による検討など臨床に即した解析結果を待ちたい。

さて最後に、LOH 症候群に対する診療において最も期待されることとして、使用しやすいテストステロン製剤の導入をあげたい。海外では、ゲル、パッチ、内服剤に加えて、長期間作用型の注射製剤が使用されているが、日本においてはそのいずれも未導入である。メタボリックシンドロームや心血管系疾患との関連性からテストステロン製剤の重要性がさらに認識され、今後、使用できる選択肢が広がることに期待したい。

ラボ
紹介

山田 源
熊本大学
発生医学研究所
生殖発生分野

熊本大学 発生医学研究所 生殖発生分野

本分野は熊本大学発生医学研究所生殖発生分野と言います。本研究所は熊本大学医薬研究部と共に活動し発生医学の研究に邁進しています。熊本大学はこれまで発生医学研究や遺伝子ノックアウトマウス研究で実績が多くあります。

私達の研究ですが、泌尿生殖系器官、生殖器官の分子発生プログラムを各種のコンディショナルな複合変異体マウスの解析を通じて行っています。元々私達がこの分野に入ったのは器官形成の問題として重要な、外部生殖器の発生メカニズムの解明から参入しました。最近では前立腺など多くの内外生殖器の発生過程も解析しています。またアンドロロジーの範囲から生殖科学にも広がり、子宮などの内外生殖器の発生過程を解析しています。また器官における上皮の発生メカニズムという観点でも研究しています。前立腺の上皮や子宮の内膜の発生プロセスが各々の器官の特徴を発揮すべく、如何なる制御因子群によって制御され、前立腺上皮や子宮内膜を形成するかという研究です。これらの上皮は多くの疾患の発生の

場でもあり、疾患モデル研究としても興味あると考えています。実際我々が扱います細胞増殖因子系の Wnt、ヘッジホッグや Bmp (骨形成因子) は胎児器官の発生のみならず、前立腺癌等の疾患の発生

にも関与が示唆されつつあります。

外生殖器 (男性ではおちんちん) は体幹部の後端から発生する、いわば四肢のような付属肢ですが、分子発生プログラム解析はこれまで手がつけられておりませんでした。胎児外生殖器ができる前の状態である発生学的な“場”の解明 (“発生場”が総排泄腔の近傍に出来て、如何に後肢と外性器、尾部を仕切るのか) からその後如何に胎児が性差を示すのか、発生に伴って尿道形成や骨盤内の生殖系器官、骨盤内臓器として膀胱や前立腺、女性では子宮や膈などの器官がどのように連携発生するのか、そのようなメカニズム解明も研究を行なっております。アンドロロジーは学際分野として興味深く、並木先生をはじめ多くの先生方に教



わり、研究できるフィールドで大切にしたいと思っております。

これまでゴードン会議や世界の多くのシンポジウムで当分野の研究を紹介してきました。当分野は薬学部の学部生や修士学生も擁し、さらに医学部、水産学部、工学部など多彩な出身者で構成されています。海外からの留学生も受け入れており、中国、フィリピン等多くの留学生を有し、セミナーも英語、山田への学生同士の悪口も英語です。また本分野では多くの国内外から来訪者を受け入れており、外部演者セミナーを数多く開催し、こうした活動にも力を注いでいます。

生殖器官の分子進化にも興味を持っており、マウスばかりでなく交接器ができる生物種間でのバリエーションのメカニズムも解析しております。ラボの雰囲気は若年層は女子学生が多いということもあり、笑いに満ちています。やる気のある大学院生やポスドクを募集しています。皆様遊びにお越し下さいませ。

http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/divisions/organ_formation/transg@gpo.kumamoto-u.ac.jp

学会 報告

高 栄哲

金沢大学大学院
医学系研究科
がん医科学専攻
がん制御学講座
集学的治療分野
(泌尿器科学)

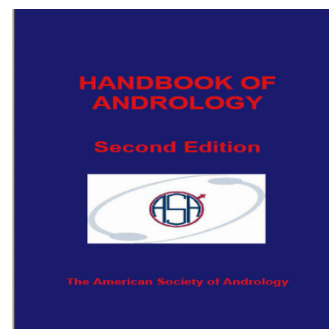
ASA 36th Annual Meetingに参加して

例年 4 月の初旬に行われます、今年はヒューストンの市内から少し離れた会場で行われました。ダウンタウンに向かうには、不便な位置にありますが、芝生の多い落ち着いたホテルでした。

会場は大学院生、研修医の参加も多く、遠隔地からの発表には旅費補助などの制度

があります。学会は基礎の演題と最新の話題が中心ですが、そのうち基礎的な発表が 80%程度でした。参加者 200 程度でしょうか、興味深い発表が多々ありました。

今回の学会では、UCLA の Pro Cristina Wang から、HANDBOOK OF ANDROLOGY Second Edition (写真) の日本語訳をしては、いかがと強く提案されました。そこで、JSA 事務局としては、ホームページに早速 ASA にリンクをかけ、会員の便宜を図りました。



さてこのハンドブックの over view の 8 ページに下記のシェークスピアのハムレットからの引用があります。第 1 版から掲載してある一節ですが、以前から気になっていましたので、この機会にこの部分の前後関係を調べました。日本語訳は、旧仮名使いですが坪内逍遙のものを掲載いたしました。

Forward by Philip Troen

Reprinted from the first edition of the Handbook of Andrology

“What a piece of work is a man”

Shakespeare, Hamlet, Act ii, scene 2, line 316

Hamlet. I will tell you why ; so shall my anticipation prevent your discovery, and your secrecy to the king and queen moults no feather. I have of late —but wherefore I know not—lost all my mirth, forgone all custom of exercises ; and indeed it goes so heavily with my disposition that this goodly frame, the earth, seems to me a sterile promontory, this most excellent canopy, the air, look you, this brave o’erhanging firmament, this majestical roof fretted with golden fire, why, it appears no other thing to me than a foul and pestilent

congregation of vapours. **What a piece of work is a man!** how noble in reason! how infinite in faculty! in form and moving how express and admirable! in action how like an angel! in apprehension how like a god! the beauty of the world! the paragon animals! And yet, to me, what is this quintessence of dust? man delights not me : no, nor woman neither, though by your smiling you seem to say so.

(坪内逍遙訳)

(その仔細は予が話さう。すれば御身らの白状を遮り、他言はせぬと両陛下にお誓やった義理は秋毫も損ぜぬ道理ぢや。予は近来……何故かは知らぬが……悉く歡樂を失うてしまうたわい、諸芸をも廢てしまった。能い堪へられぬ憂愁の、我胸臆に鬱積して、地球といふ此立派な大組織も、予に取っては荒れ果てた岬も同然。此空といふ世にも美麗な天蓋も、あれ、あの、莊嚴な穹窿も、燃ゆる黄金を鑲めたる雄大無双の碧落も……はて、我目には、只もう汚い、穢らしい、毒瓦斯の漲る場所とばかり見ゆるわい！**人間は、ま、何たる造化の妙工ぢや！**理智には秀で、能力には限がない！風姿といひ、挙動といひ、いみじうもあり、ふさはしうもあり！行為は天使の如く、智慧は神にも似た此人間！世界の華とも万靈の長とも思ふ人間！その人間が、予に取っては、只の塵埃ぢや。嬉しうない、心に適はぬ。いや、女とてもぢや、笑ふのは女ならばと言やらうでの?) (ザ・シェクスピア 第三書館 1995年から引用)

さて逍遙の訳は理解しがたいので、**What a piece of work is a man!**の現代訳を探すと、「人間はなんとすばらしい自然の傑作だろう。」(新訳 ハムレット 角川文庫版)となる。第2幕2場のハムレットが父の亡霊と会い、気の触れたふりをしたその場面である。上記の台詞の最後はわかりにくいだが、現代訳では「人間を見ても楽しくはないーそう、女でもだ。君たちのにやけた笑いは、女は別だと言っているようだが。」(角川文庫版)

このあとの第3幕1場に *To be, or not to be* の名台詞が入ることになる。

What a piece of work is a man! は、ハムレットの劇中で大きな意味をもつ語句ではなく、この言い回しが恐らく文学的であろうから引用されたのであろう。(高 栄哲 記)