

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.9 (2014.10.1)

(1月、7月 年2回発行)

巻頭言

[巻頭言](#)

市川 智彦

最近のアンドロロジーの話題

- 1) [精漿タンパク質による雌性生殖道での精子の保護](#)
- 2) [前立腺癌におけるマイクロ RNA 発現解析](#)
- 3) [NPO 法人男性不妊ドクターズの設定と活動方針](#)

吉田 学
布施 美樹
岩本 晃明

ラボ紹介

[ラボ紹介](#)

井上 聡

学術集会報告

[日本アンドロロジー学会 第33回学術大会報告](#)

岡田 弘



理事長
市川 智彦

巻頭言

2014年6月13日から並木幹夫前理事長の後任として日本アンドロロジー学会理事長に就任いたしました千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学の市川智彦でございます。本ニュースレターの発行が大幅に遅れたことを最初にお詫びいたします。歴代の理事長ならびに会員の先生方が築かれ発展させてこられた本学会をさらに発展させ、次の世代の先生方にバトンタッチしていくことが、私に与えられた重要な責務と考えております。引き続き本ニュースレターを通じてアンドロロジー分野の研究、診療の発展を図っていきたくと考えておりますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

日本アンドロロジー学会学術大会は、年に一度開催され会員の先生方の情報交換の場として大きな役割を果たしてきました。同じ研究課題を持つ先生方とは関連学会で互いの研究成果を発表し討議する機会もありますが、アンドロロジー学として会員の先生方が情報を共有する機会は決して多いとはいえません。そのような中、本ニュースレターが果たす役割は大変大きいと思います。本ニュースレターはアンドロロジーに関する研究者交流、情報交換を拡充する目的で2010年7月から年2回Web版で発刊がスタートしました。Web公開とすることで経費も抑えられ、またいつでも過去の情報にアクセスすることができ、会員間の情報の共有に大きく役立っていると思います。発刊をスタートさせた並木幹夫前理事長のご慧眼に感服しております。

2017年5月には11th International Congress of AndrologyがCopenhagen, Denmarkで開催される予定となっています。本学会にもトピックスや演者の推薦依頼が来ています。現在理事の先生方に連絡し、本学会からの候補者の選定作業を行っています。このような活動状況も、学会活動報告として会員の先生方に周知していけるよう誌面を工夫していきたいと思います。従来からの、①最近のアンドロロジーの話題、②ラボ紹介、③学術集会報告を踏襲しつつ、さらに内容の充実を図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をお願いいたします。

末筆となりましたが、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。

[↑ 目次に戻る](#)



吉田 学

東京大学大学院
理学系研究科
附属臨海実験所

精漿タンパク質による雌性生殖道での精子の保護

ヒトを含む哺乳類において、精子とともに雌性生殖道に進入する精漿は、精子の運動能や受精能を制御していると古くから考えられてきましたが、実際の *in vivo* での機能を調べるのは困難で、ほとんど研究されてきませんでした。一方、生殖補助技術(ART)の確立の過程において、半世紀前にウサギ精漿中に精子の受精能獲得を阻害する因子 decapacitation factor の存在が報告され、感染防止や受精能の高い精子の濃縮の目的もあって、今では精子の調製過程で精漿成分はできる限り除去することが標準となっています。

我々は、マウスを用いて精子受精能に対する精囊由来の精漿タンパク質の働きについて研究を行い、腔栓を構成する精囊分泌タンパク質 SVS2 が *in vitro* では精子の受精能獲得を抑制する decapacitation factor として働き、*in vivo* ではその一部が精子と結合しながら子宮内に進入することを示していました⁽¹⁾。そこで、桐蔭横浜大学の吉田薫先生、当研究室出身で国立成育医療研究センターに所属する河野菜摘子先生、及び河野先生の現上司である宮戸健二先生と共同で SVS2 KO マウスを作成し、表現型を解析いたしました。その結果、SVS2 欠損マウスの精子は、IVF では野生型の精子と同様に高い受精率を示しましたが、自然交配では産仔がほとんど得られませんでした。その原因の一つとして、腔栓の形成不全が考えられましたが、腔栓の代替物としてシリコンを用いて精巢上体精子を用いた人工授精を行ったところ、SVS2 非存在下では依然として受精率が極めて低い結果を得ました⁽²⁾。一方、同様の実験において SVS2 存在下では高い受精率を示したことから、*in vitro* では decapacitation factor として働く SVS2 は、*in vivo* における受精には必須な因子であることが明らかになりました。

そこで、SVS2 がなぜ *in vivo* の受精で必須なのかを調べたところ、SVS2 KO マウスの精子は子宮内で細胞膜が破壊され、死んでいることが明らかとなりました。回収した子宮内液を体外で精巢上体精子に添加したところ、有意に精子の生存性が低下し、精子が凝集する様子が観察されました。これらの結果から、子宮内には精子を死滅させる液性因子が存在すること、また精漿中の SVS2 はその因子から精子を保護する作用があることが明らかになりました。

現在、SVS2 のもう一つの効果である受精能獲得抑制作用についても、*in vivo* において重要であることを示唆する結果が得られつつあります

が、殺精子作用に対する保護作用とどう役割分担をしているのかは、まだ未解明です。我々の結果は、ART の局面では邪魔な存在と考えられていた精漿の中にも受精を助ける成分が含まれることを示唆しております。今後、マウス以外の哺乳類でも同様な機構がないか、検討していきたいと考えております。

1. Kawano N & Yoshida M (2007) Semen-coagulating protein, SVS2, in mouse seminal plasma controls sperm fertility. *Biol. Reprod.* 76:353-361.
2. Kawano N, *et al.* (2014) Seminal vesicle protein SVS2 is required for sperm survival in the uterus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111(11):4145-4150.

[↑ 目次に戻る](#)



布施 美樹

千葉大学大学院
医学研究院
泌尿器科学

関 直彦

千葉大学大学院
医学研究院
機能ゲノム学

前立腺癌におけるマイクロ RNA 発現解析

前立腺癌の診療における最大の課題の一つは、去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer: CRPC) に至った癌の治療である。アンドロゲン除去療法が無効となった CRPC は、高頻度に他臓器転移を起し、その予後は不良である。現在でも CRPC に対する有効な治療法は確立されていない。去勢抵抗性獲得や他臓器転移の分子メカニズムの解明による新規治療法の開発が望まれている。

ヒトゲノム解析の結果、ゲノム中には蛋白をコードしない RNA の存在が明らかとなった。これら RNA 分子は、細胞中で転写され機能性 RNA として重要な機能を担っている事が相次いで報告されている。機能性 RNA の 1 種であるマイクロ RNA は、19-23 塩基の小さな 1 本鎖 RNA 分子であり、蛋白コード遺伝子の翻訳阻害や mRNA の分解を通してその発現制御をしている。1 種類のマイクロ RNA が制御する遺伝子は、数百～数千種類におよぶため、ゲノム中に存在する蛋白コード遺伝子の 30～60% がマイクロ RNA の制御を受けている事が示唆されている。マイクロ RNA は生命の発生や分化などの生命現象に関与する事が報告されている。近年、様々な疾患の発生・進展に関わる事が明らかにされつつあり、特に癌の分野においては、マイクロ RNA の発現異常が細胞の癌化の誘引・進展あるいは転移に関与する報告が数多くなされている。僅か 19～23 塩基の RNA 分子が、癌促進型・癌抑制型マイクロ RNA として機能している事は驚きである。

我々の研究グループでは、先ず、前立腺癌で発現異常を示すマイクロ RNA を見出すため、生検組織から得られた RNA を用いて、前立腺癌マイクロ RNA 発現プロファイルを作成した (Fuse et al, J Hum Genet, 2012, 57:691-699)。プロファイルでは、非前立腺組織と前立腺組織を比べ、56 種類のマイクロ RNA が有意に発現低下している事が示された。そこで、これら発現抑制されているマイクロ RNA の中に「前立腺癌・癌抑制型マイクロ RNA」が存在すると仮定して解析を継続している。前立腺癌の癌細胞株に、発現抑制が認められたマイクロ RNA を核酸導入し、細胞の増殖・アポトーシス・浸潤・遊走を指標とした機能スクリーニングを施行した。その結果、microRNA-1/133a (Kojima et al, Br J Cancer, 2012, 106:405-413)、microRNA-143/145 (Kojima et al, J Hum Genet, 2014, 59:78-87)、microRNA-23b/27b/24-1 (Goto et al, Oncotarget, 2014, in press) の各クラスターマイクロ RNA 群が前立腺癌の増殖を抑制する「癌抑制型マイクロ RNA」である事が判明

した。また、microRNA-29s (Nishikawa et al, Int J Oncol, 2014, 45:401-410)、microRNA-218 (Nishikawa et al, Cancer Sci, 2014, 105:802-811)、microRNA-224 (Goto et al, FEBS Lett, 2014, 588:1973-1982) は、癌細胞の浸潤・遊走を抑制する事から、「転移抑制型マイクロ RNA」である事が示された。

マイクロ RNA の特徴は、1 種類のマイクロ RNA が極めて多くの蛋白コード遺伝子の発現を負に制御している事であり、その事がマイクロ RNA 研究の複雑さの根底になる。我々は、効率良くマイクロ RNA が制御する標的遺伝子(群)や分子経路を探索するため、マイクロ RNA を導入した癌細胞の網羅的遺伝子発現解析や、in silico 解析を組み合わせた解析を行っている。解析の結果、癌細胞の浸潤・遊走を抑制する microRNA-29s や microRNA-218 は、癌の転移に関与する extracellular matrix や actin cytoskeleton の分子経路に含まれる遺伝子群を制御する事が明らかとなってきた。これら分子の中で、マイクロ RNA が直接制御し、前立腺癌で高発現している遺伝子をノックダウンすると、癌細胞の浸潤・遊走を抑制する事から、microRNA-29s/218 が制御する、前立腺癌転移抑制機構が明らかになりつつある (Cancer Sci, 2014, 105:802-811 ; FEBS Lett, 2014, 588:1973-1982)。

ポストゲノム時代における癌研究として、機能性 RNA の重要性を示唆した数多くの報告が相次いでおり、これまでの蛋白コード遺伝子に機能性 RNA 分子を加味した研究スタイルが要求される。癌細胞においては、発現異常を示したマイクロ RNA を指標として、「癌促進型」「癌抑制型」マイクロ RNA の探索が精力的に行われている。しかしながら、それらマイクロ RNA が制御する分子経路は未知の領域である。治療抵抗性となった前立腺癌の治療法の開発には、治療抵抗性前立腺癌における機能性 RNA 分子経路を明らかにする事が重要である。そのためには、治療抵抗性前立腺癌の臨床検体を用いた解析が不可欠であるが、検体の入手など課題は大きい。今後もマイクロ RNA を起点として、前立腺癌の去勢抵抗性獲得や他臓器転移の分子経路の解明に取り組んで行きたい。

[↑ 目次に戻る](#)



岩本 晃明
NPO 法人
男性不妊ドクターズ
理事長

NPO 法人男性不妊ドクターズの設立と活動方針

このたび、私ども男性不妊症の専門医がNPO法人男性不妊ドクターズを設立致しました。過日行われた第33回日本アンドロロジー学会学術大会において並木幹夫前アンドロロジー学会理事長の理事長講演「アンドロロジーの歴史を極める」にて本NPO法人についても述べておられたことから多くの会員も設立したことはご存じのことと思います。

わが国では10組に1組のカップルが不妊に悩んでいるといわれ、50万近くのカップルがなんらかの不妊治療を受けていると推測されています。不妊の原因は男女それぞれに半々ずつあるのにもかかわらず、不妊治療はそのほとんどが婦人科で主として女性に対して行われているのが現状です。そして、男性に対して精液検査が行われて無精子症・乏精子症・精子無力症等の問題があったとしても、そのための精査あるいは男性不妊専門医への紹介が行われることなく、人工受精、体外受精、顕微授精などの高度生殖補助技術（assisted reproductive technology: ART）を応用した治療がなされています。その結果、日本では年間の採卵数が22万件を超え、世界でもっとも多く、年間3万人以上がARTにより出生しています。もちろんARTの飛躍的な技術向上によって多くの不妊カップルの中で従来なら諦めていたケースに子供を持つことが出来るようになったことは素晴らしい進歩・革新と言えましょう。

しかしながら男性不妊について患者自身が知らずにいるカップルも少なからず見られます。私が診療を行っている中で印象的な症例を2例紹介します。

1例は無精子症と診断され精巣サイズが小さいことから担当医より非配偶者間人工授精（AID）しか道はないと説明され、まさにご夫婦はAIDを受ける決断をされある産婦人科医を受診、縁あって私どもに紹介されました。精査の結果低ゴナドトロピン性性腺機能不全症（male hypogonadotropic hypogonadism; MHH）と判明し内分泌療法（hCGとr-hFSHによる自己注射療法）により精液所見が無精子から正常化し子供を授かりました。私たちにとってもこの上もない喜びを得ました。

2例目は乏精子症・精子無力症にてART治療を受け最終的にstep upした顕微授精を受けるも反復治療不成功例でありました。男性患

者から、のちに頂いた手紙によれば “担当医より子供のいない夫婦も多くいる “との言葉に唖然としたと。私どもを受診し左精索静脈瘤第2度と診断、現在専門医が主として行っている顕微鏡下精索静脈瘤低位結紮術を行い術後4ヶ月目に自然妊娠され挙児を得ました。男性の手紙には ” ART 治療にかかった2年間、そして多額の費用は私たち夫婦には子供が授かったので良しと思うが、男性不妊のことはよく知らなかった。先生はオピニオンリーダーの一人と思えるので私たちのような不妊カップルを救ってほしい “ と書かれていました。

このような経験は私だけではないでしょう。その原因の一端に我々男性不妊診療医が男性不妊の診断・治療・その成績についての十分な情報を一般の方々をはじめとして医療従事者にも十分提供していないからと反省しております。そして我々は精液所見の改善のために精索静脈瘤手術、非閉塞性無精子症に対する顕微鏡下精巣内精子回収術 (microdissection-Testicular Sperm Extraction; MD-TESE) , 閉塞性無精子症に対する精路再建術等々のスキルの向上に努力せねばなりません。さらに基礎医学者との translational research によって男性不妊の原因究明、治療の開発に向けて 74 日間のヒト spermatogenesis の解明に努力していかねばならない。

このような背景から私ども男性不妊を担当する医師が、不妊カップルの身体的、精神的及び経済的な負担を軽減すべく、男性不妊治療の必要性を広く啓蒙・啓発することにより、男女同時に不妊検査・治療を開始することを実現し、少子化の改善と医療経済の健全化に大きく貢献することを目的として、NPO 法人男性不妊ドクターズを設立しました。

この NPO 法人では医師・医療研究者が共同して、男性不妊治療の研究と情報の収集を行い、広く一般市民に対する講演会を開催して、男性不妊に関して正しい知識の啓発活動に努めてまいります。なお NPO 法人男性不妊ドクターズの HP を通じて (HP 準備中) 男性不妊の原因疾患、その診断法、治療について、及び活動内容そして講演会開催の予定等を掲載し情報発信してまいります。

そのためには一般会員および賛助会員になって頂きたく、理事会を中心に今後募集のお願いに上がりますのでどうか NPO 法人のご理解・ご支持を賜りますよう重ねてお願い申し上げます。

[↑ 目次に戻る](#)



井上 聡

埼玉医科大学
ゲノム医学研究センター
遺伝子情報制御部門

ラボ紹介

私たちの研究室は、埼玉県西側の日高キャンパスにあります。一帯には、高麗神社や秋には曼珠沙華が咲き乱れる巾着田などがあり、多くの方が都心からハイキングに来られるような場所です。6階建ての研究所は、村松正實所長（当時）のもと2001年に完成し、現在14年目を迎えております。同じキャンパス内に、国際医療センター（病院）、保健医療学部、創立30周年記念講堂があり、医学関連のドラマなどの撮影でも注目されているようです。講堂では、毎年RCGMシンポジウムが催され、本年は10/31-11/1に私たちが事務担当で、「ゲノム医学の進歩と次世代技術」をテーマに、内分泌学関係も充実したプログラムで実施しますので、興味のある方は是非おこし下さい

(http://www.saitama-med.ac.jp/genome/RCGMsymposium2014/RCGM12th_HP.html)。当研究室では、遺伝子情報の制御機構の解明を目指して、特にステロイドホルモンとビタミンK、ならびにこれらをリガンドとする核内受容体ファミリーの作用メカニズムを中心に研究を進めています。アンドロゲンとエストロゲンは、それぞれ男性および女性の生殖系の発達・機能調節に重要であるとともに、前立腺がんや乳がんなどのホルモン依存性がんを始めとした様々な疾患に深く関与しています。我々はヒト全ゲノム情報と次世代シーケンス、DNAチップ、プロテオーム解析などによる包括的解析、バイオインフォマティクスを組み合わせることにより、ステロイドホルモン標的遺伝子のネットワークを体系的に解析するとともに、核内受容体を介する転写調節機能を明らかにすることで、ステロイドホルモン作用の分子メカニズムを解明し、そのメカニズムと新規分子標的の臨床応用を目指しています。また、ホルモン依存性がんの内分泌療法に対する抵抗性に関与するメカニズムの解析を行っています。最近では、東京大学医学部附属病院抗加齢医学講座と共同で、アンドロゲン受容体結合部位のゲノムワイドの解析を基に、新規アンドロゲン標的遺伝子としてAPP、FOXP1、TACC2等を同定し、前立腺がんならびに去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）における役割を明らかにしました。さらに、アンドロゲン応答性マイクロRNAとCTBP1-ASをはじめとする長鎖非コードRNAを同定し、アンドロゲンの新しい作用メカニズムを解明しました。ビタミンKは凝固系や骨での作用が知られていますが、近年、精巣機能や代謝に関わることが明らかとなりつつあり、男性学の観点から解析を行っており、この研究で柴祥子研究員が平成25年度の学会賞（基礎部門）を受賞させていただきました。さらに、遺伝子改変マウス

を利用した疾患モデル動物を用いてホルモン作用異常の生体における解析にも力を注いでいます。関連する領域として、泌尿器科、乳腺外科、産婦人科、内科、老年病科、眼科などから大学院生や研究者を受け入れて共同研究を進めております。これからも、基礎医学を基盤として、トランスレーショナル研究、臨床との懸け橋になるような研究を推進していきたいと考えています。



[↑ 目次に戻る](#)

岡田 弘
獨協医科大学
越谷病院
泌尿器科

日本アンドロロジー学会

第33回学術大会の報告

2014年6月12日(木)、13日(金)に、軽井沢プリンスホテルウエストで日本アンドロロジー学会第33回学術大会を開催させていただきました。例年同様、第20回精子形成・精巣毒性研究会(会長:奥羽大学薬学部 押尾 茂教授)、CJK (China ,Japan Korea) Andrology Sessionを共同開催いたしました。初日は雨模様で肌寒い陽気でしたが、2日目は晴れになり高原らしいすがすがしい環境での学会開催となりました。

本学術大会の開催テーマは『男性学を極める』といたしました。男性内分泌疾患や男性不妊のみならず、男(雄)の一生に関する問題を整理することを目標に、多岐にわたるアンドロロジーに関する特別演題を企画いたしました。

理事長特別講演「アンドロロジーの歴史を極める」、特別講演として「米国での男性不妊治療最前線を極める」(Craig Niederberger 教授、イリノイ大学シカゴ校 泌尿器科)と「in vitro 精子形成を極める」(小川毅彦教授、横浜市立大学生命医科学)を企画いたしました。そのほかシンポジウム3題「Capacitation の最前線を極める」「アンドロロジーから見た男の一生を極める」「ARTにおける精子回収法を極める」、モーニングセミナー2題「不妊治療を極める」「前立腺癌骨転移を極める」、ランチンセミナー4題「精子形成障害を極める」「男性肥大症の科学を極める」「前立腺癌の新たな展望を極める」「動物の性行動を極める」、イブニングセミナー2題「生殖細胞の接着分子を極める」「環境と男性学を極める」と合計14題とさせていただきました。

一般演題も55題ご応募いただき、時間的にも内容的にも密度の濃いスケジュールとなりました。2日間を通して約200名の医師、研究者、胚培養士の先生方にご参加いただき、熱い討論の場になったと考えています。

最後に、本学会の運営におきましては不慣れな故、至らぬ点多々あったことと思われ、改めて深謝いたしますとともに、会員の先生方、関係者の皆様方のご支援・ご協力のもと盛会裡に終えることができたことを厚く御礼申し上げます。

[↑目次に戻る](#)