

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.10(2015.4.1)

(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) [前立腺疾患と組織内ホルモン](#)
- 2) [教室のトピックス](#)
- 3) [男性不妊症患者の精巣組織を用いた幹細胞研究の取り組み](#)

柴田 康博

伊藤 千鶴

小林 秀行

#### [ラボ紹介](#)

伊藤 正裕

#### 学術集会案内

[日本アンドロロジー学会 第34回学術大会案内](#)

柳瀬 敏彦



理事長  
市川 智彦

## 巻頭言

新年度を迎え、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ご清祥のことと拝察申し上げます。

昨年6月に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を引き継いでから早1年になろうとしています。慣れない事務局作業のため会員の先生方にはいろいろとご不便をおかけしていることと思います。ニュースレターにおきましても、当初は1月、7月の年2回の発行となっておりましたが、No.9が3ヶ月遅れの10月1日の発行となってしまいました。No.10では発行日を1月に戻そうと考えておりましたが、準備の都合もあり、3ヶ月遅れの4月1日となっております。次回の理事会において発行時期についてあらためて審議させていただく予定としております。

今回のニュースレターでは、柳瀬敏彦会長が主催される日本アンドロロジー学会第34回学術大会（第22回精子形成・精巣毒性研究会と共同開催）のご案内を掲載しています。1988年の東京大学大澤仲昭会長以来27年ぶり、2回目の内科領域での開催であり、斬新でとても魅力のある企画が満載のプログラムとなっております。学会当日がとても楽しみです。

本学会ウェブサイトにご案内しているとおり「日本アンドロロジー学会学術奨励賞」の公募を行っております。

<<http://www.j-andrology.org/materials/koubo.pdf>>

締切は4月15日（水）となっておりますので、多くの会員の先生方からの応募をお待ちしています。

それでは、6月26日（金）・27日（土）の第34回学術大会で皆様とお会いできるのを楽しみにしています。

↑ [目次に戻る](#)



柴田 康博

鈴木 和浩

群馬大学大学院  
医学系研究科  
泌尿器科学

## 前立腺疾患と組織内ホルモン

前立腺組織内のステロイドホルモン定量は、その存在が微量であることや組織夾雑物の影響、また従来用いられていた RIA 法で問題となる抗体の交差反応性などにより、微量組織での正確な定量が困難であったが、近年液体クロマトグラフィー-タンデムマススペクトルメトリー (LC-MS/MS) の分析手法を用いた測定法の進歩により、正確で高感度な定量が可能となってきている。この手法を用いることにより、同一組織内の複数ホルモンを同時に定量でき、組織内ホルモンのプロファイルを知ることが可能である。以前は組織内ホルモン定量に相当の組織量を必要としたが、現在では精製法や標的ホルモン誘導体化の工夫などにより、かなり高感度で組織内ホルモンの検出が可能となっている。これにより前立腺組織内アンドロゲンについては針生検で得られる程度の微量組織で解析が可能となっており、今後前立腺組織内アンドロゲンと前立腺疾患の関係が明らかになっていくことが期待される。

組織内ホルモンの評価が重要であるのは、血中と組織内でのホルモン環境は大きく異なるという点にある。例えば通常の状態では、精巣（および副腎）で産生された主たる血中アンドロゲンであるテストステロン (T) は前立腺に取り込まれ、組織内の  $5\alpha$  還元酵素の働きにより活性の強いジヒドロテストステロン (DHT) に変換されて、前立腺の増殖、機能維持に関与していることがよく知られている。このため、前立腺組織内のアンドロゲン構成は DHT が T の 5-10 倍程度の濃度で存在し、血中とは大きく異なっている。前立腺組織内にはステロイド代謝に係わる種々の酵素が存在しており、活性アンドロゲンが産生されていることがわかってきている。これら組織内の酵素活性は、組織構成、加齢、炎症、嗜好などの諸因子により個体差があることが推察され、組織内アンドロゲンの評価が前立腺疾患の診断・治療に有用な情報となる可能性がある。我々は前立腺組織内ホルモン濃度と前立腺疾患の関係について検討を行ってきた。良性疾患の前立腺肥大症については、加齢による組織内エストロゲン/アンドロゲン濃度比の上昇が前立腺肥大症と関連していることを明らかにした<sup>1</sup>。前立腺癌では、前立腺生検時にホルモン定量用の組織を 1 本採取し、組織内アンドロゲン定量を行った前立腺癌患者の解析で、前立腺組織内 T 高値が Gleason score、病期、生検陽性コア数と相関しており、組織内 T 濃度が前立腺癌の予後予測因子として有用である可能性を示した<sup>2</sup>。さらにアンドロゲン除去療法 (ADT) を受けた症例について

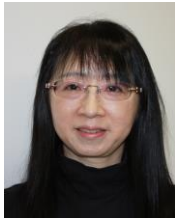
一定期間フォローアップし、去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）を来した症例とホルモン感受性癌（HDPC）にとどまった症例について、治療前組織内アンドロゲン濃度との関係を検討した。その結果、CRPC 患者では HDPC 患者に比較して組織内の DHT 濃度が低く、T 濃度が高く、DHT/T が有意に低かった。さらに DHT/T の低値は高い治療前 PSA 値や高い Gleason score と相関しており、癌の悪性度と関係していることが推察された<sup>3</sup>。このように組織内アンドロゲンの評価は前立腺癌の治療への反応性や、CRPC の予測に有用である可能性が考えられる。

近年では CRPC 組織においてアンドロゲン合成に関わる酵素の発現が増加しており、去勢下においても微量の活性アンドロゲンが組織内で産生されて増殖に関与することが明らかとなってきた<sup>4</sup>。このアンドロゲンの作用を抑える目的で、アンドロゲンの合成を阻害する 17、20-リアーゼ阻害薬である Abiraterone acetate や高親和性かつ種々の変異型アンドロゲン受容体に対して拮抗活性を示す高活性アンドロゲン受容体拮抗薬である MDV3100 が臨床応用されている。エンドクラインからイントラクラインが注目されてきた昨今、組織内の微量アンドロゲンの評価は前立腺癌の診療戦略にますます重要な意味を持つと思われる。

#### 文献

1. Shibata Y, Ito K, Suzuki K, et al. Prostate. 2000;42:45-55.
2. Miyoshi Y, Uemura H, Umemoto S, et al. BMC Cancer. 2014 ;14:717-723.
3. Shibata Y, Suzuki K, Arai S, et al. Andrology. 2013;1:505-511.
4. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, et al. Cancer Res. 2008 ;68:6407-6415.

[↑ 目次に戻る](#)



伊藤 千鶴



年森 清隆  
千葉大学大学院  
医学研究院  
形態形成学

## 教室のトピックス

精子の解析には、精子構造（電子顕微鏡レベル）と機能（遺伝子・タンパク質レベル）に対する知識が必要です。当教室は受精現象に関する電子顕微鏡レベルのデータを豊富に所有し、最新のイメージング技術に加え分子生物学的観点から研究を進めています。精子頭部の機能分子に関しては、先体膜タンパク質エクアトリン equatorin (Eqtn) と先体後部鞭分子 MN13 が、それぞれ形態マーカーとしてだけでなく精子の卵膜融合能と卵活性化能の機能マーカーになると考え、Eqtn と MN13 の共存をイメージングした精子の質の評価法の確立を目指しています。精子尾部に関しては、鞭毛および中心体関連タンパク質である ODF2 について、精子形成、受精および胚発生との関連を解析しています。

エクアトリン (Eqtn) は広く哺乳類精子に存在し、マウスでは第 4 染色体、ヒトでは第 9 染色体 (9p21) に存在する遺伝子でコードされるタンパク質です。Eqtn は精子形成過程で精子先体膜に組み込まれ、成熟精子に存在します。抗 Eqtn 抗体 MN9 が受精過程を阻害すること、Eqtn は先体反応時に配偶子膜融合部である赤道部細胞膜に移動すること、先体反応進行のマーカーとなることを報告しました<sup>1</sup>。また、Eqtn は先体膜とその周囲の基質と複合体を形成していると考えられ、これに相応した新しい名称 (COMAM, CIMAM, COAMAM, CIAMAM, CAMM) を提唱しています<sup>2,3</sup>。現在、Eqtn-GFP トランスジェニック (Tg) マウスや Eqtn 欠損 (KO) マウスを用いて、精子形成、先体反応や卵子との膜融合そして卵活性との観点から、先体内に存在する他の受精関連タンパク質 (Izumo1, SPACA1, SPESP1 等) や卵 CD9 との関係を含めた解析を行っています。

単クローン抗体 MN13 が認識する抗原分子 MN13 は、精子頭部の後半部（先体後領域）に局在します。この分子がマウスおよびヒト精子頭部の扁平化と先体後部形成に関係し、卵活性化能と関連することを示しました<sup>4</sup>。さらに、ヒトとマウスの MN13 の発現時期と精子内への配備経路を明らかにし、精子細胞が卵活性化能を獲得する時期と関連があることを示しました<sup>5</sup>。

ODF2 は、精子尾部の外側粗大線維の主要構成タンパク質であると同時に中心体に普遍的に存在して一次線毛の形成に関与するタンパク質です。私たちは、特異抗体や遺伝子導入培養細胞、ODF2-GFP Tg マウス、ODF2-KO マウスを用いて、精子における ODF2 の機能を解析しています。

現在、学外の生殖医療施設と共同しながら、精子形態（特に頭部空胞）、

精子核 DNA (DNA の断片化) そして受精機能タンパク質 (Eqtn 抗体と MN13 抗体の応用、将来的には ODF2 抗体) を指標にした精子の質の評価法を開発する研究を進めます。

#### 参考文献

1. Yoshida K, Ito C, Yamatoya K, Maekawa M, Toyama Y, Suzuki-Toyota F, Toshimori K. **Reproduction** 2010;139,533-544.
2. Ito C, Yamatoya K, Yoshida K, Fujimura L, Hatano M, Miyado K, Toshimori K. **Cell Tissue Res.** 2013;352:739-750.
3. Ito C, Yamatoya K, Toshimori K. **Microscopy** (Oxf). 2014 Nov 27. pii: dfu101.
4. Ito C, Akutsu H, Yao R, Kyono K, Suzuki-Toyota F, Toyama Y, Maekawa M, Noda T, Toshimori K. **Hum Reprod.** 2009;24,2588-2595.
5. Ito C, Yamatoya K, Yoshida K, Kyono K, Yao R, Noda T, Toshimori K. **Hum Reprod.** 2010;25,2734-2744.

[↑ 目次に戻る](#)



小林 秀行

永尾 光一

東邦大学医療センター  
大森病院  
リプロダクションセンター

## 男性不妊症患者の精巣組織を用いた

### 幹細胞研究の取り組み

東邦大学医療センター大森病院リプロダクションセンターでは、大学病院で、男性不妊症を専門に診察する機関として、全国でも数少ない病院の一つである。特に、非閉塞性無精子症における治療は、顕微鏡下に精巣内を探索して状態の良い精細管を採取する **micro TESE** (顕微鏡下精巣内精子採取術)が唯一の方法である。しかし、精子を採取できる割合が約 30%程度であり、満足した治療法とは決していえない。我々は、新規治療を模索の上、幹細胞研究に着目した。

2006年より、男性不妊症の原因を探るべく、幹細胞研究を行なっている。当初は、ヒト精原幹細胞の研究をスタートさせ、分離および培養の試みを行なっていた。当時、マウスにおける精原幹細胞の培養法が確立され、また、培養方法の違いにより、マウス精巣から多能性をもつ幹細胞の誘導ができたと話題であった。我々は、マウス精原幹細胞の分離に用いていた **Thy-1** に着目した。ヒト精巣組織から **Thy-1** 陽性細胞を分離し、その中にヒト精原幹細胞が含まれている可能性を示唆した。しかし、ヒト精原幹細胞の同定や培養はうまくいかず、頓挫していた。2007年にヒト **iPS** 細胞の報告があり、幹細胞研究のブレイクスルーとなった。我々は、ヒト精巣組織を用いた **iPS** 細胞研究を始め、**iPS** 細胞の誘導に取り組んだ。現在では、センダイウイルスを用いることにより、品質の高いヒト **iPS** 細胞の誘導に成功している。最近では、クライフェルター症候群の精巣組織から **iPS** 細胞を誘導し、心筋細胞への分化に成功している。

さらに、もう一つの研究として、非閉塞性無精子症と閉塞性無精子症における精巣組織を用いた、次世代シーケンサーによる **DNA** メチル化の違いについて検討を行なっている。明らかに両者で **DNA** メチル化の違いがあることは示しているが、特定の遺伝子や、発現に関しては、まだ解析が進んでおらず、今後の課題である。

今後も、非閉塞性無精子症における原因解明や新規治療の開発に貢献することを目標に研究を継続していく。

[↑ 目次に戻る](#)

## ラボ 紹介

伊藤 正裕  
東京医科大学  
人体構造学分野

## ラボ紹介

東京医科大学人体構造学分野は「半数体細胞である精子細胞と精子が自己の免疫系からどのように認識されつつ男性生殖器内で受容されているか？」をメインテーマに長年取り組んでまいりました。アンドロロジー分野では、「雄性生殖免疫学」という部門になるかと思えます。教室は肉眼解剖学と実験医学の2本柱で研究を進めておりますが、とくに、実験系は *in vivo* モデルで精子形成障害の解析を進めることにこだわってまいりました。

アンドロロジー学会の諸先生には釈迦に説法となりますが、精子や精子細胞は、セルトリ細胞で構成される血液—精巣関門内で、血管系より隔絶された環境で、免疫系が成熟した後（免疫寛容誘導後）に分化してきます。これらの細胞は、減数分裂を経て染色体数が半減して23本となるので、染色体46本の体細胞とは「全く別物の細胞」として新たなタンパク質を表現し、強い自己抗原性を有することになります。それにも関わらず、宿主である雄・男に拒絶されないことから、正常下において免疫系から隔絶されている「隔絶抗原」と考えられておりました。しかし、我々をはじめとした実験的自己免疫性精子形成障害モデルの研究を通して、上記の「隔絶」という概念よりは、むしろ「精子・精子細胞の自己抗原は免疫系により認識はされているものの、正常下では容易に自己拒絶が引き起こされない程度の何らかの抑制機構が働いている」という概念の方がより適当であることが明らかになってきました。

精巣系—免疫系連関の精妙なバランス状態の中で精子形成が成立しているということは、様々な外乱が生殖系または免疫系に加わると容易にそのバランスが崩れ、精子と精子細胞への自己免疫応答が引き起こされる危険性を帯びているといえます。最近、我々は内分泌かく乱物質への曝露が自己免疫性精巣炎の発症率を有意に高めることも見出しました。臨床的に男性不妊症はその原因の約90%が精子形成障害とされ、しかもその多くが原因不明の特発性精子形成障害によるものとされております。この特発性精子形成障害にどれだけ自己免疫が関与しているかは未だ不明ですが、我々は、マウス実験的自己免疫性精子形成障害モデルの末期像がヒト特発性精子形成障害の精巣組織像と類似していることに注目しております。すなわち、このモデルの活動期に認められた精巣への炎症細胞浸潤や抗体・補体の沈着はやがて消褪し、生殖細胞死、Maturation arrest、Sertoli cell-only syndrome、精細管基底膜の肥厚



だけが残ります。その非可逆的病理像に加え、精巣内の各種サイトカイン分泌様式および血清自己抗体の出現なども臨床症例報告のものと共通している点が多いことがわかってまいりました。臨床的には、患者は不妊が続く精子形成障害が完成してしまってから初めて外来を訪れることがほとんどになると思われませんが、もしも疾患初期より検査できる機会が仮にあるとすれば、もっと高頻度に、リンパ球浸潤、免疫グロブリンや補体の沈着および血清自己抗体が検出されることが予想されます。実際に、自己免疫性の甲状腺炎や唾液腺炎の存在はよく知られているところですが、精巣炎のことはあまり世に知られておりません。しかし、精巣病理学の泰斗であられた畠山茂博士は、「精巣ほど自己免疫性を頻発する臓器は他にない」と総説で述べられております。

強い自己免疫源性もつ精子が毎日1億近く量産され続けている過程で、その多くが変性、破損そして分解に晒されています。その間、精子自己抗原がどのような処理を受けて免疫系に認識されているかは、今後もっと研究される必要があるのではないのでしょうか。精子形成が自己の免疫系からどのように保護され、そしてどのように保護されていないのかという問題はまだまだ分からないことが多いです。このテーマに興味のおありの方はぜひ我々の教室に来てください。一緒に「男性の中で精子細胞・精子が受容される仕組み、拒絶される仕組み」を探究していこうではありませんか。



[↑ 目次に戻る](#)

学術集会  
案内

柳瀬 敏彦  
福岡大学医学部  
内分泌・糖尿病内科

## 日本アンドロロジー学会

### 第34回学術大会のご案内

第34回日本アンドロロジー学会学術集会は、2015年6月26日(金)、27日(土)に福岡市の南に位置する福岡大学病院メディカルホールにて開催させていただきます。

テーマは最近、種々、拡がりを持ちつつあるアンドロロジーを意識して「アンドロロジーの新展開」とさせていただきました。内科がこの学会を担当させていただくのは、1988年に東京大学の澤田昭先生が開催されて以来、27年ぶり、2回目のこととなります。現時点で特別講演は、本学会の新理事長に就任なさいました千葉大学の市川智彦教授、また近年、転写因子 Ad4BP/SF-1 の糖、脂質代謝制御機能の観点から副腎・性腺細胞・臓器の発生に関する根幹的な新知見を発表しておられます九州大学の諸橋憲一郎教授にお願いしております。また、教育講演として東北大学脳科学センターの瀧 靖之教授に「脳 MRI から見た脳の発達と性差(仮題)」、長崎国際大学薬学部分子生物学分野の田中 宏光先生に「精子細胞特異的遺伝子の SNP ディスカバリーと臨床応用」と題するご講演をお願いしております。瀧先生のご講演では性差の基盤となる脳の発達に関して、男女の膨大な脳 MRI データベースの解析をもとに、疾患との関係など性差に関する大変、興味深いお話しが拝聴できるものと思います。田中先生は、精子形成・精巣毒性研究会からのご推薦講演者であり、下記のシンポジウムとの関連においても大変、興味深い知見が拝聴できると期待しております。シンポジウムとしては、「テストステロンに関する臨床的諸問題」と「造精機能障害～その病態について再考する～」の2題を組ませていただきました。前者では、テストステロンの臨床的諸問題として、前立腺癌との関連、アッセイ系、加齢変動、生活習慣病指標、LOH 診療といった観点から、論じていただく予定です。今一度、「テストステロンとは何ぞや?」ということ、を考えていただく良い機会になれば幸いです。後者は、山口大学の白石晃司先生にご企画いただき、精索静脈瘤、閉塞性あるいは非閉塞性無精子症、内分泌異常症といった観点から、この分野の進歩を俯瞰していただく予定です。また、ランチオンセミナーでは、前立腺癌治療薬に関する話題や生活習慣病と前立腺癌といった観点からの講演が予定されております。

会員の皆様にとって本学会が益する学会となりますよう、教室員一同、

鋭意努力する所存ですので、どうぞよろしくお願い申し上げます。

第34回日本アンドロロジー学会学術集会  
会長 柳瀬 敏彦  
(福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授)

お問い合わせ先

大会事務局：Tel 092-801-1011（内線 3645）

運営事務局：アンプロデュース株式会社

Tel 092-401-5755, Fax:050-3488-2692

[↑目次に戻る](#)