

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.13(2016.10.1)

(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) [治療抵抗性前立腺癌の網羅的マイクロ RNA 発現解析](#)
- 2) [メタボ・糖尿病と前立腺癌](#)

五島 悠介
柳瀬 敏彦

学術集会報告

[日本アンドロロジー学会 第 35 回学術大会の開催報告](#)

鈴木 和浩



理事長
市川 智彦

巻頭言

台風や活発な秋雨前線など天気予報が気になる毎日が続いていますが、日本アンドロロジー学会会員の皆様におかれましてはいかがお過ごしでしょうか。

2年に1度の役員改選があり、群馬大学鈴木和浩会長による第35回学術大会期間中の総会において、引き続き理事長を拝命いたしました。2年ぶりにChina-Japan-Korea (CJK) Andrology Sessionを開催することができ、歴代の理事長の先生方が築かれた国際的な活動にもようやく着手することができました。No.12の巻頭言でも触れましたとおり、20th World Meeting on Sexual Medicine (WMSM) に出席のため北京に出張して参りました。日本アンドロロジー学会と関連の深い日本性機能学会が中心となり2020年の22th World Meeting on Sexual Medicineを日本に招致するための活動が行われていました。20th WMSM 開会式直前に行われたJapan Sessionで無事に内定したとの報告がありました。日本性機能学会の理事長は本学会の並木幹夫前理事長であり、関係の先生方のご尽力に心から敬意を表したいと存じます。

さて、会員の先生方に既にお伝えしておりますとおり、本学会の英文機関誌でもあるReproductive Medicine and Biology (RMB)の電子ジャーナル化がいよいよ始まります。2017年1月より、Open Access出版に移行しますが、電子投稿システムは9月1日から稼働しています。詳細は本学会ウェブサイトの新着情報 [「英文論文誌RMB](#)

[\(Reproductive Medicine and Biology\)電子ジャーナル化について\(経過報告\)とPCメールアドレスのご登録のお願い\(16/9/1\)」](#)をご確認下さい。また、RMBの電子ジャーナル化に合わせて、会員の先生方への最新情報の提供を充実させる目的でメールアドレスの登録を推進しております。本学会ウェブサイト[「メールアドレス登録」](#)からアクセスいただけますと、容易に登録ができるようになっておりますので、まだ登録されていない会員の先生方におかれましては是非登録をお願いいたします。

理事長の任期は2年となりますが、本学会の発展に少しでも貢献できるよう引き続き尽力させていただきたく存じます。会員の皆様からのなご支援を賜りたく何卒宜しくお願い申し上げます。

[↑ 目次に戻る](#)



五島 悠介

千葉大学医学部
附属病院 泌尿器科

治療抵抗性前立腺癌の網羅的マイクロ RNA 発現解析

近年、去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対する、新規ホルモン剤、アルファ線放出医薬品など、新規治療が次々と登場しているが、癌細胞はいずれ治療抵抗性を獲得する。急増する前立腺癌患者の予後改善のため、治療抵抗性となった CRPC の分子メカニズム解明が望まれている。

我々の研究グループでは、非タンパクコード領域の RNA 分子、特にマイクロ RNA に注目して研究を継続している。ゲノム解析により、ヒトゲノム中には転写されるが翻訳されない、non-coding 領域がかなりの割合を占めることが分かり、当初 junk と呼ばれていたこの領域には、生命維持に重要な役割を担う RNA 分子が多数含まれることが分かってきた。この Non-coding RNA は大きさにより分類され、19-23 塩基程度の小 RNA 分子がマイクロ RNA である。マイクロ RNA は、配列依存的に、主にタンパクコード遺伝子の発現を制御することが特徴とされる。最新のデータベースによると、2,578 個のマイクロ RNA が annotate されている。バイオインフォマティクス解析では、タンパクコード遺伝子の約 6 割がマイクロ RNA の制御を受けており、ほとんどすべての生命活動に関与していると考えられている [1, 2]。

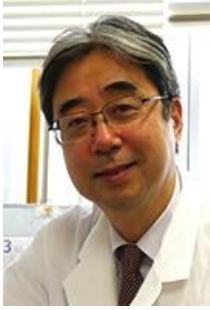
我々研究グループでは、まず、未治療前立腺癌臨床検体に対する網羅的マイクロ RNA 発現解析を試みた。前立腺生検で得られた前立腺癌検体と非癌検体をそれぞれマイクロアレイ解析し、癌と非癌でマイクロ RNA の発現を比較、癌組織で有意に発現が抑制されるマイクロ RNA に注目した。このマイクロ RNA は前立腺癌における癌抑制型マイクロ RNA の候補であり、これらを一つずつ前立腺癌細胞株に核酸導入することで、癌抑制型マイクロ RNA をスクリーニングした。データベースを用いた *in silico* 解析、前立腺癌細胞を用いた網羅的発現解析を組み合わせ、独自の方法でマイクロ RNA 標的遺伝子探索を行い、前立腺癌における進展メカニズム解明を試みた [3-5]。

さらに、最近では、様々な治療に抵抗性となった CRPC 剖検検体を入手する機会を得た。これらに対して網羅的解析を行なうことで、マイクロ RNA 発現プロファイルを作成した。すると、癌抑制型マイクロ RNA の探索の中で、ヒトゲノム上で近傍に位置し、クラスターを形成するマイクロ RNA が複数存在することが分かり、あるゲノム領域には、集中して癌抑制型マイクロ RNA が存在することが分かった [6]。これらマイクロ RNA が標的とする分子探索を行うとともに、治療抵抗性前立腺癌でこれらの

マイクロ RNA の発現が抑制される機序について、引き続き探索中である。今後もマイクロ RNA を基点として、前立腺癌進展のメカニズム解明に取り組んでいきたい。

1. Goto Y, Kurozumi A, Enokida H, Ichikawa T, Seki N. Functional significance of aberrantly expressed microRNAs in prostate cancer. *Int J Urol.* 2015; 22: 242-252.
2. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004; 116: 281-297.
3. Fuse M, Kojima S, Enokida H, Chiyomaru T, Yoshino H, Nohata N, Kinoshita T, Sakamoto S, Naya Y, Nakagawa M, Ichikawa T, Seki N. Tumor suppressive microRNAs (miR-222 and miR-31) regulate molecular pathways based on microRNA expression signature in prostate cancer. *J Hum Genet.* 2012; 57: 691-9.
4. Goto Y, Kojima S, Kurozumi A, Kato M, Okato A, Matsushita R, Ichikawa T, Seki N. Regulation of E3 ubiquitin ligase-1 (WWP1) by microRNA-452 inhibits cancer cell migration and invasion in prostate cancer. *Br J Cancer.* 2016; 114: 1135-1144.
5. Kurozumi A, Goto Y, Matsushita R, Fukumoto I, Kato M, Nishikawa R, Sakamoto S, Enokida H, Nakagawa M, Ichikawa T, Seki N. Tumor-suppressive microRNA-223 inhibits cancer cell migration and invasion by targeting ITGA3/ITGB1 signaling in prostate cancer. *Cancer Sci.* 2016; 107: 84-94.
6. Goto Y, Kojima S, Nishikawa R, Kurozumi A, Kato M, Enokida H, Matsushita R, Yamazaki K, Ishida Y, Nakagawa M, Naya Y, Ichikawa T, Seki N. MicroRNA expression signature of castration-resistant prostate cancer: the microRNA-221/222 cluster functions as a tumour suppressor and disease progression marker. *Br J Cancer.* 2015; 113: 1055-1065.

[↑ 目次に戻る](#)



柳瀬 敏彦

福岡大学医学部
内分泌・糖尿病内科

メタボ・糖尿病と前立腺癌

私達の科はメタボ、糖尿病などの生活習慣病を診療する科として、「メタボ・糖尿病と癌」というテーマを研究プロジェクトの一つとして行っています。2型糖尿病におけるインスリン抵抗性の指標である血中インスリンやC-peptide濃度の増加やHOMA-Rの増加は前立腺癌の発症リスクになり得ることが示されています。前立腺癌増殖の最も重要な成長因子の一つと目されているIGF-1は下流のシグナル伝達経路の一部をインスリンのそれと共有しますが、興味深いことにインスリンはIGF-1の分泌を促進します。メタアナリシスの結果でも血中IGF-1濃度上昇は、明らかに前立腺癌リスクを上昇させることが報告されています。私達は、以前、インスリン、IGF-1はAktを活性化することによりFoxo1をリン酸化し、Foxo1を核外へ移動させ、Foxo-1の核内作用(DHT-ARの転写活性化作用の抑制作用)をブロックする作用があることを明らかにしました。すなわちIGF-1/InsulinシグナルはFoxo1をリン酸化することで、DHT-AR依存的なLNCap細胞の増殖促進効果をさらに助長していることを明らかにしています(J Biol Chem 282:7329-38, 2007)。

近年は、新規糖尿病治療薬として使用されているインクレチン製剤に着目し、GLP-1アナログのExendin-4が前立腺癌増殖抑制作用を有することを *in vivo*, *in vitro* で見出しています(Diabetes 63:3891-905, 2014)。また、現在、抗糖尿病薬の中で最も頻用されているメトフォルミンは、インスリン抵抗性改善作用を有し、現在、全癌発症率を低下させ、大腸癌や肺癌など様々な癌で、抗癌作用が示す薬剤として注目されています。私達は、LNCap細胞をヌードマウスに播種して作成した前立腺癌組織の増殖が、メトフォルミンによる血中インスリン濃度の低下作用、AMPKを介したアポトーシス誘導作用等により抑制されること、GLP-1アナログとの併用によりさらなる前立腺癌増殖抑制効果を発揮することを見出しています(PLoSOne 10:e0139709, 2015)。現在、様々な担癌モデル系においてインクレチンの抗癌作用とそのメカニズムを検討中です。これらの結果は現段階では、動物実験や細胞実験の範囲のものですが、いずれも保険診療上、糖尿病診療で使用されている薬剤であり、糖尿病を有する前立腺癌患者において臨床研究も可能な研究成果と考えております。

[↑ 目次に戻る](#)

学術集会
報告

鈴木 和浩
群馬大学大学院
医学系研究科
泌尿器科学

日本アンドロロジー学会

第 35 回学術大会の開催報告

日本アンドロロジー学会第35回学術大会を主催させていただきました。平成28年7月24日（金）25日（土）の2日間、前橋市前橋テルサを会場といたしました。会期2日間をとおして180名の医師、胚培養士の方々に参加いただき、一般演題も50題ほどいただくことができ、心から感謝申し上げます。

2年前に群馬大学泌尿器科での担当が決定された後、教室の柴田康博講師（今回の事務局長）および周東孝浩助教（事務局）とでプログラムを練り、本会に臨みました。今年は、市川智彦理事長の企画でCJKセッション（中国-日本-韓国）を開催できました。釜山大学の Nam Cheol Park 教授、北京大学の Zhong Cheng Xin 教授、金沢大学の並木幹夫教授の司会により、国際的なセッションとなりました。基調講演では、市川智彦理事長に座長をお務めいただき、本学の医学系研究科長で産婦人科学教授の峯岸敬教授から生殖医療の展望についてお話いただきました。シンポジウムでは、進行性前立腺癌の薬物療法の現状と展望として、ホルモン療法、化学療法、骨転移治療など総合的に現在のまとめをしていただき、今後の展望を議論いただきました。また、福岡大学の内分泌・糖尿病内科の柳瀬敏彦教授から、教育講演として、前立腺癌におけるステロイドホルモン療法の話をしていただき、去勢抵抗性前立腺癌治療におけるステロイドホルモンの功罪を内科的な視点から解説いただき、先述のシンポジウムとあわせて、現状の治療体系の理解に多大な知見を共有させていただきました。男性不妊関係のシンポジウムは山口大学の白石晃司先生に全面的にお願いして内容を組んでいただき、男性不妊症の分子メカニズムについて非常にレベルの高い議論がなされました。学会賞については、臨床部門では獨協医科大学越谷病院の小堀善友先生が「スマートフォンと ball lens を用いた男性不妊症スクリーニング法の開発」で受賞され、基礎部門では、金沢大学医薬保健研究域医学系組織発達構築学の仲田浩規先生が「マウス精細管の三次元構造」で受賞されました。

最後になりましたが、今回の学術大会におきまして、役員の先生方、

ご参加いただきました先生にこの場をお借りしてあらためて御礼申し上げます。どうもありがとうございました。

↑ [目次に戻る](#)