

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.2 (2011.1.10)

(1月、7月 年2回発行)

最近のアンドロロジーの話題

- 1) [精巢特異的に発現する small RNA – piRNA](#) 仲野 徹
- 2) [胎児期と成人期のテストステロンの関連
一胎児期テストステロンの指標としての指長比一](#) 久末 伸一
- 3) [LOH 症候群と糖尿病](#) 邵 仁哲

ラボ紹介

[神戸大学大学院医学研究科外科系講座腎泌尿器科学分野](#) 山口耕平、藤澤正人

学会報告

[国際性機能学会（ソウル）に参加して](#) 永尾光一



仲野 徹
大阪大学大学院
医学系研究科
病理学

精巣特異的に発現する small RNA – piRNA

ゲノムには、タンパク質に翻訳されない RNA である非コード RNA がたくさん存在して遺伝子の発現を制御しており、20~30 塩基程度の短い RNA である small RNA (小分子 RNA) も非コード RNA の一員である。この small RNA は、細胞分化やがん化に重要な機能を有していることが次々と報告され、その基礎となる現象である RNA 干渉の発見者である Mello と Fire は 2006 年にノーベル賞に輝くなど、大きな脚光を浴びている。small RNA には、すべての細胞に発現する miRNA (micro RNA) と、下等な生物では重要な機能を有するが哺乳類では卵細胞にしか発現しない siRNA (small interfering RNA) が知られていた。そして、数年前、精巣に特異的に発現する small RNA として piRNA (piwi interacting RNA – パイ RNA と発音する) が報告された。

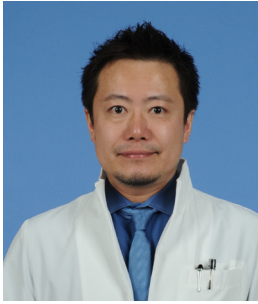
piRNA は、その名が示すとおり、PIWI ファミリーと呼ばれる生殖細胞特異的なタンパク質に結合する small RNA である。また、最近では、PIWI ファミリータンパクは単に piRNA に結合するだけではなく、その生合成に深く関与していることもわかってきた。PIWI ファミリーはショウジョウバエからヒトにまで存在する、進化における保存性の高いタンパクであり、ヒトでは 4 つの遺伝子が存在する。マウスでは、MIWI (mouse piwi)、MILI (miwi like)、MIWI2 の三つの遺伝子が存在し、我々の研究室では、これらのタンパクの機能についての解析を進めてきた。

MIWI は精子形成の比較的後期に、MILI と MIWI2 は比較的早い段階において発現するが、どの遺伝子のノックアウトマウスも、精子形成に異常が生じて不妊になる。我々は、MILI 欠損マウスの解析をおこない、精子形成において、レトロトランスポゾンの発現が顕著に亢進していることを明らかにした。「動く遺伝子」として知られるレトロトランスポゾンには何種類かが存在し、それらを総合するとゲノム全体の 20~30% をもしめる遺伝子である。レトロトランスポゾンの発現は遺伝子挿入によるランダムな突然変異を引き起こすため、通常は発現が強く抑制されている。

そのレトロトランスポゾンの発現抑制には、DNA のメチル化、すなわち、シトシンのメチル化、が重要であることが古くから知られていた。一方、生殖細胞の発生過程において、DNA は一旦脱メチル化されるが、ひきつづき、生殖細胞特異的な DNA メチル化が生じることも知られて

いた。そこで、MILI 欠損マウスの雄性生殖細胞発生過程におけるレトロトランスポゾン遺伝子の DNA メチル化を解析したところ、新規の DNA メチル化である de novo DNA メチル化が障害されていることがわかった。さらに、MILI 欠損マウスでは、レトロトランスポゾン遺伝子に対する piRNA が産生されないことも明らかにすることができた。

これらのことから、piRNA はレトロトランスポゾンのゲノムへの侵入に対する防御機構に特化した small RNA であると結論づけることができた。どのようにして piRNA が DNA メチル化をひきおこすのか、また、MILI や MIWI2 のノックアウトマウスがどうして不妊になるのか、など、不明なことがたくさん残されており、これからの展開が待たれている。



久末 伸一
札幌医科大学医学部
泌尿器科学教室

胎児期と成人期のテストステロンの関連 —胎児期テストステロンの指標としての指長比—

いわゆるテストステロン・シャワーが胎生 15 週から 24 週で起こり、泌尿生殖器の男性性分化が起こるとされる。これに加えて、あまり知られていないが出生直後から 20 週前後まで二度目のテストステロン・シャワーが起こることが示されている(Forest et al. J Clin Invest 1974)。このような胎児期や周産期のテストステロンは脳の性差や自閉症・アスペルガー症候群のような脳の疾患に関わっていることがわかってきた(Hisasue et al. J Sex Med 2010, Manning et al. Dev Med Child Neurol. 2001)。

前述の Forest らの研究のようなヒトでの胎児期テストステロンの研究は、倫理規定が厳しい現代では困難を極める。胎児期や周産期の採血は侵襲的であり、行動学や疾患と結びつけるためには少なくとも数十年、対象によっては数十年待たなくてはならない。そこで、Manning らは、胎生期のテストステロンと指の長さの関連について精力的に研究を行っている。これは 2D:4D と呼ばれ、第 2 指（人差し指）と第 4 指（薬指）の比で表される。胎児期にテストステロンを浴びると相対的に薬指が長くなるため、男性ではこの比が低く女性では高くなるとされる(Breedlove et al. Nature 2000)。

これまでの 2D:4D を用いた研究は多岐にわたっている。行動学において男性も女性も 2D:4D が低いと攻撃性が上昇することが知られている(Hampson et al. Arch Sex Behav 2008)。この傾向は株式トレーダーを対象とした研究で顕著に表れ、2D:4D の低い群で損益比が大きかった(Coates et al. PNAS 2009)。大規模研究としては英国放送協会(BBC)による 15 万人を対象としたインターネット調査があるが、これによると、支配・優越性スコアと 2D:4D は男女とも逆相関した。2D:4D が低ければ支配性が高いことになる。また、男性では 2D:4D が低いほど、女性では 2D:4D が高いほど性的に興奮しやすく、子供の数も多いこともわかった(Manning et al. A J Hum Biol 2008)。我々は性自認と 2D:4D の関連について検討を行ったが、GID-FTM（性同一性障害-染色体上は女性で性自認が男性）の 2D:4D はコントロールと比較して有意に低い結果となった。また、GID-FTM の 2D:4D は GID 質問紙のスコアと有意に相関した(筆者ら、日本アンドロロジー学会 2009 年)。

泌尿器科疾患と 2D:4D の関連については小児泌尿器科における性分

化異常症でいくつか示されている。アンドロゲン不応症候群(性染色体はXY、表現型は女性)の2D:4Dは女性型となる(Berenbaum et al. Endocrinology 2009)。逆に胎児期に高テストステロンとなる先天性副腎皮質過形成の女性の2D:4Dは男性化する(Brown et al. Horm Behav 2002, Okten et al. Early Hum Dev 2002)。成人男性において前立腺正中線嚢胞が画像検査で偶然に発見されることがあり、その頻度は5~10%と報告されている。古屋らは前立腺肥大症患者と男子大学生を対象に正中線嚢胞陽性例69名とAge-matchしたコントロール110名の間で2D:4Dとの関連を検討した(古屋ら、泌尿器科学会北海道地方会 2010年)。その結果、興味深いことに2D:4D比は前立腺正中線嚢胞陽性群が陰性群より有意に高かった。このことは、胎児期に男性ホルモンが少なかった症例で前立腺小室が拡張し、成人になっても遺残したと推定される。泌尿器科の先天性疾患発生に胎生期のテストステロンが関与している可能性を示唆する重要な結果と考えられる。

また、Late onset hypogonadism (LOH)発症と2D:4Dとの関連について男性外来受診患者で検討を行ったところ、残念ながらLOH症状との関連は見出すことができなかった(筆者ら、Men's Health 医学会、2010年)。しかし、総テストステロン値と2D:4Dの間に興味深い相関を認めた。男性外来受診患者のテストステロンと2D:4Dの関連を単回帰分析で検討したところ、左手の2D:4Dは $p=0.2828$, $R=-0.155$ と有意差は認めなかったが、右手では $p=0.0017$, $R=-0.433$ と負の相関関係を認めた。重回帰分析による多変量解析を年齢、AMSスコア、総テストステロン、LH、遊離テストステロンのパラメーターを用いて施行したところ、右手の2D:4Dと相関関係を認めたのは総テストステロンとLHのみであった。これまでに、総テストステロンは加齢により減少するものの、遊離テストステロンの変化と比較して、軽度の変化しか示さないことがわかっている。今回の検討結果は、加齢による減少よりも胎児期テストステロン分泌が成人になってからの総テストステロン分泌と強く相関する可能性を示している。LHが上昇傾向を示していることから、高2D:4Dによる総テストステロン低下は精巣からの分泌低下が原因である可能性を示唆している。総テストステロンと不妊症、前立腺がん、前立腺肥大症などの泌尿器科疾患との関連が示唆されている。「三つ子の魂百まで」というが「赤子の精巣百まで」を証明する日も近いかもしれない。



邵 仁哲

京都府立医科大学
大学院医学研究科
泌尿器外科学

LOH症候群と糖尿病

LOH (Late-onset hypogonadism) 症候群という疾患概念が提唱され、本邦における診断基準が確立されたのは 2007 年であるが、それよりかなり以前より、糖尿病とテストステロンの関係は報告されていた 1,2)。その後、2000 年代になると、2 型糖尿病とテストステロンの低下には密接な関係があるとする報告が増加し 3,4)、最近では 1000 例を超える大規模な追跡調査報告も認められ、その関係を支持している 5)。

すなわち、2 型糖尿病患者においてテストステロンが低下しているのは事実であるとする考え方が定着しつつあるが、それが原因であるのか、あるいは結果であるのかがまだ不明であるが故に、現在のトピックスになっており、各方面で研究が進行中である。

2 型糖尿病患者に対するテストステロン補充療法の治療効果を検討した報告では、Bayanov らは、テストステロン補充療法群 (n=24) : testosterone undecanote 120mg/day と無治療群 (n=24) を無作為 (オープンラベル) に 2 群に分けて検討した。結果、3 か月後の評価でテストステロン補充療法群では、無治療群に比較して、有意に体重・waist : hip ratio ・percentage body fat が減少しており、かつ空腹時血糖・食後血糖・HbA1c の有意な改善を認めたと報告している 6)。

また、2006 年になると、初の randomized double-blind placebo-controlled crossover study が Kapoor らにより報告された。結果、3 か月の testosterone 200mg の 2 週に一度の筋肉内投与で、空腹時血糖・HbA1c・インスリン抵抗性などが有意な改善を示したが、症例数が 24 例と小規模で短期的な試験であった 7)。以後、いくつかの同様の研究報告がなされているが、いずれも症例数が数十例の小規模試験であった 8,9)。しかしながら、これらの小規模な研究報告は、2 型糖尿病患者に対するテストステロン補充療法の有効性を示唆している。

現在、その有効性を確かめるべく欧州 8 か国で、The TIMES2 (Testosterone replacement In hypogonadal men with Metabolic Syndrome and/or Type 2 Diabetes) study という、a large multicenter randomized double-blind placebo-controlled study が、進行しており、その結果が導き出されつつある。

すなわち、テストステロン補充療法は、体脂肪・ウエスト径・総コレステロール・LDL コレステロール・リポプロテイン A の有意な低下と関係しており、HDL コレステロールには影響を与えないとの

preliminary な報告がなされているが、本邦においても、金沢大学のグループを中心に、大規模で長期的な臨床試験が進行中であり、結論を出すには今しばらく時間が必要である。

文献

- 1) Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, Joubert E, Papoz L, Eschwege E.: Association between plasma total Testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: the Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 682-685, 1997.
- 2) Haffner SM, Karhapää P, Mykkänen L, Laakso M.: Insulin resistance, body fat distribution and sex hormones in men. *Diabetes* 43: 12-19, 1994.
- 3) Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH.: Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*. 30(4):911-917, 2007.
- 4) Selvin E, Feinleib M, Zhang L, Rohrmann S, Rifai N, Nelson WG, Dobs A, Basaria S, Golden SH, Platz EA.: Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care*. 30(2):234-238, 2007.
- 5) Schipf S, Haring R, Friedrich N, Nauck M, Lau K, Alte D, Stang A, Völzke H, Wallaschofski H.: Low total testosterone is associated with increased risk of incident type 2 diabetes mellitus in men: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Aging Male*. Posted online on November 2, 2010.
- 6) Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG.: Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male*. 6(1):1-7, 2003.
- 7) Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH.: Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 154(6):899-906, 2006.
- 8) Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L.: Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in

men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl.* 30(6):726-733, 2009.

9) Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Rosano G, Isidori AM, Lenzi A, Spera G.: Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med.* 7(10):3495-3503, 2010.

ラボ
紹介

山口 耕平
藤澤 正人
神戸大学大学院
医学研究科
外科系講座
腎泌尿器科学分野

神戸大学大学院医学研究科外科系講座

腎泌尿器科学分野

現在、当教室のアンドロロジーグループには、他院からの研究生1名と中国からの留学生1名を含め6名のスタッフが在籍し、日夜アンドロロジー関連分野の研究に励んでおります。

不妊症は約10-15%の頻度で認められ、原因の約半数は男性因子を含んでおり、その多くが造精機能障害です。精子形成は、視床下部一下垂体-精巣軸における種々のホルモンや分子によって複雑に調節されていますが、現在も精子形成とその障害のメカニズムには不明瞭な点も多くあり、特に特発性（原因不明）

の造精機能障害患者に対する決定的な治療法がありません。そのため我々の研究室では、精子形成とその障害メカニズムの詳細な解明と、そこから新たな、有効な治療法の開発を目指し、これまでも数多くの研究を行い、その成果を報告してまいりました。



現在取り組んでいる研究の内、いくつかをご紹介します。

臨床研究としては、非閉塞性無精子症患者に対する治療として顕微鏡下精巣内精子採取術(microdissection TESE)が広く普及していますが、精子採取率は満足のものではなく、患者に精神的、肉体的、経済的な負担のみを残す結果に終わる症例が半数以上にも上ります。そのため、以前より、新たな術前の精子採取予測因子の開発に関する研究に取り組んでいます。最近我々は、生殖細胞に特異的に発現するいくつかの遺伝子を定量化し、cut off 値を設定することで、有用な精子採取予測因子と成り得る候補遺伝子について報告しましたが、精巣生検の結果を明らかに上回るものではなく、生検と同様に組織採取も必要なことから、より侵襲性の少ない、有用な予測因子の開発に関する研究を継続中です。また、造精機能障害の大きな原因の一つに精索静脈瘤がありますが、精索静脈瘤によって造精機能障害を来す主な要因としては、精巣内酸化ストレスの増加が考えられています。精索静脈瘤に対する手術の効用に関しては否定的な報告もありますが、最近我々は、内精静脈低位結紮術後に

精巣内酸化ストレスマーカーが有意に減少していることを示し、手術の有用性を裏づける報告をいたしました。更に、従来からの一般的な精液検査では判断できない精子の質の評価に関する研究にも取り組んでいます。

一方、基礎研究として、最近では、特に精巣内のセルトリ細胞の機能に注目し研究を行っています。セルトリ細胞は、精細管基底膜から管腔まで達する巨大な細胞で、精子形成に重要な役割を果たしています。セルトリ細胞は FSH やアンドロゲンの作用を受け、その巨大な細胞質で精細胞を覆い保護、栄養するとともに、トランスフェリン、各種増殖因子、インヒビン、その他の生理活性物質を産生、分泌して精細胞の分化を制御しつつ、また、隣接するセルトリ細胞同士は基底膜の近くで精細管の内外を隔てる血液精巣関門(blood-testis-barrier; BTB)を形成し、非自己として認識される精細胞を免疫担当細胞から保護し、精子形成のための環境を維持しています。これまでも、この精子形成に必須の細胞であるセルトリ細胞が、各種抗癌剤や環境ホルモン物質などの精巣毒物に暴露されることによって生じる分子動態の変化を報告してきましたが、より簡便に、より正確にセルトリ細胞の機能解析を行うため、これまで樹立が困難であった、完全な機能を有するヒトセルトリ細胞株の樹立にも取り組んでいます。

我々の研究室の成果が、男性不妊診療の進歩を支える一翼と成ることを目指して、今後も頑張っていきたいと考えております。

学会 報告

永尾 光一
東邦大学医学部
泌尿器科

国際性機能学会(ソウル)に参加して

第14回国際性機能学会(the 14th World Meeting of the International Society for Sexual Medicine)が、2010年9月26日～30日に韓国ソウルで開催された。東京からは羽田空港国際線旅客ターミナルができる前なので、バスで小さい国際線ターミナルに移動し2時間20分のフライトで金浦空港に到着、リムジンバスで40分、三成駅隣接のCOEX CENTER (コエックスセンター) に到着し

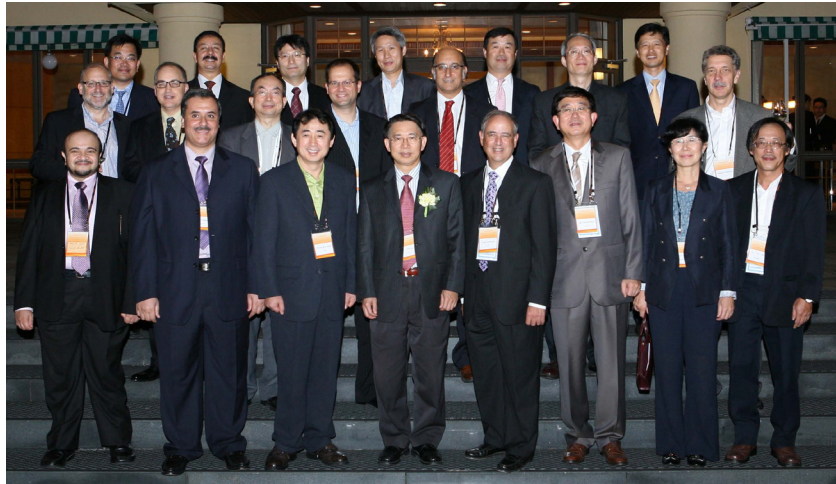


COEX CENTER (コエックスセンター)

た。COEX CENTER が今回の学会会場だが、11月にG20首脳会議が開催された場所でもあり大きな会場であった。演題数は、登録が290題だが欠題が12題で278演題であった。日本からは14演題だった。

初日に、韓国の性機能・アンドロロジーの学会、Franchise injection clinics に関する JSM debate、opening ceremony が行われた。State of the art lecture で、脳と性欲、DM による ED、幹細胞・遺伝子治療、社会・文化への性医学の影響、女性性機能障害の定義について講演があり Point counter point session では、早漏に対する薬物治療と心理療法、Peyronie 病に対する縫縮法と移植法、女性の自発的性欲の有無について討議された。ISSM business meeting では、次期 president の選挙でアメリカの Wayne Hellstrom とオーストラリアの Chris McMahon の投票が行われ、予想に反し Chris McMahon が当選し、アジアの力(特に日本と韓国)を示せた結果となった。2004年にアルゼンチンで開催された時、投票で日本が韓国に敗れ今回は韓国で開催されたが、次回のアジア地区開催で日本に招致できるよう、日本性機能学会も準備を行っている。

次の第15回は、2012年8月26日～30日シカゴで開催される予定である。



学会 2 日目夜の懇親会