

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.8 (2014.1.1)

(1月、7月 年2回発行)

## 最近のアンドロロジーの話題

- |                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| 1) <a href="#">精子活性と脂肪組織由来幹細胞</a>  | 山本 徳則 |
| 2) <a href="#">Y染色体欠失検出キット</a>     | 高 栄哲  |
| 3) <a href="#">「性」活習慣病としての射精障害</a> | 小堀 善友 |

## ラボ紹介

<a href="#">ラボ紹介</a>	鈴木 和浩
----------------------	-------

## 学術集会報告

<a href="#">日本アンドロロジー学会 第32回学術大会報告</a>	山田 源
--	------

## 学術集会案内

<a href="#">日本アンドロロジー学会 第33回学術大会案内</a>	岡田 弘
--	------

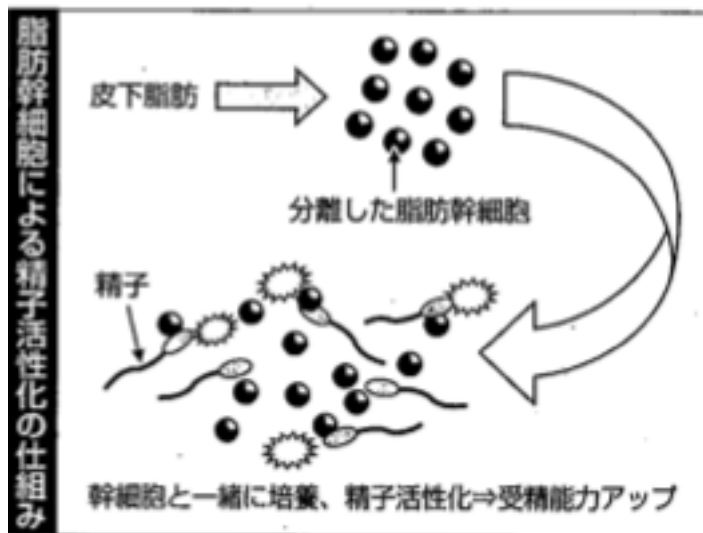


山本 徳則  
名古屋大学  
医学系研究科  
泌尿器科

## 精子活性と脂肪組織由来幹細胞

自己複製可能で筋肉や血管、神経や骨など多くの組織に多分能を有する間葉系幹細胞の一つとして細胞脂肪組織由来幹細胞(ASC)が脂肪組織間質から2001年に発見された。移植に用いられる骨髄幹細胞と比べると同じ質量当たり200倍が存在し、採取が容易で数も多いため臨床再生医療での活用が注目されている。我々の教室も、いち早く(2006年)から小動物、大動物実験を行い、First in manである腹圧性尿失禁<sup>5)</sup>に対する脂肪幹細胞研究で臨床的有用性安全性<sup>6)</sup>を明らかにしている。ASCの特徴は、1) 自己複製 2) 分化能力 3) 損傷修復作用 4) 損傷部位への集積(homing)<sup>4)</sup>そして 5) 細胞活性化である。この臨床研究の主な作用機序は、筋肉分化と細胞活性化作用であった。細胞活性化作用は、以前から細胞培養の技術にも応用され、フィーダー細胞として細胞が分化、増殖するのに必要な刺激(シグナル)を与えている。再生の歴史は骨髄移植での造血幹細胞は、それ単独では培養してもなかなか分化、増殖しない。そこで骨髄の間質細胞をとりだして培養し、その上に、造血幹細胞を加えた培養液をいれて培養すると、造血幹細胞は効率よく分化、増殖する。同様に、iPS細胞にしてもES細胞にしても、色々な細胞に分化することは可能であるが、ただ単にiPS細胞やES細胞を培養液に入れても、増殖、分化誘導はされない。フィーダー細胞の表面には鍵(=リガンド)があり、未分化な細胞の表面には鍵穴(=受容体)があつて、フィーダー細胞と未分化な細胞が結合すると、鍵が鍵穴に入って未分化細胞の分化、増殖のスイッチが入り、細胞を活性化する。このような細胞培養の歴史からフィーダー細胞として脂肪幹細胞を用いた、精子活性技術を思いつき、2010年から村瀬哲麿(岐阜大学獣医学部教授)先生との共同研究を行い、今年の10月ASCをフィーダーとした精子活性化技術を開発した<sup>1)</sup>。人工授精をしたブタの受胎率は夏場は春先の半分以下に下がる。精子をつくる雄豚の精巣は体温より5度低い環境下で機能するが夏場の高温によって正常な精子の形成が阻害され、運動しない精子が増えるのが不妊の一因でヒトの精索静脈瘤と似ている。ASCは夏季不妊症豚の運動能の低下した精子を活性化させ、卵への受精率を向上させた。また、ブタのASCを用いると牛の精子も精子が活発になることを確認し、そこ作用は種を超えることも驚きであった。この技術は、ヒトばかりでなく脂肪組織有する全動物に応用可能と推測し、不妊症治療ばかりでなく希少危惧種の保護に役立てることを目指してい

る。現在、この技術をヒトへの臨床応用の検討と同時に、美濃柴犬<sup>2)</sup>、関西盲導犬そして木曾馬での稀少危惧種保存をそれぞれの保存会から承諾を得ており、研究が進行中である。再生医療からの生殖医療への応用を今後積極的に行っていければと考えている<sup>3)</sup>。



#### 1) 精子活性化方法及びその用途

山本 徳則、鈴木 哲、松川 宣久、舟橋 康人、佐藤 義朗、後藤 百万

村瀬 哲磨 特許願人 名古屋大学 出願日平成 23 年 10 月 25 日特願  
2013-222630

2) 脂肪幹細胞で精子活性化 岐阜新聞 (取材: 小森直人) 岐阜新聞  
2013 年 11 月 23 日

3) 脂肪幹細胞が精子を活性化 (取材: 佐久間康博) 中日新聞 2013  
年 12 月 7 日

4) 天然の治療薬? 脂肪に潜むスパー細胞 (取材: 松本貴久) NHK テレ  
レビ サイエンスゼロ 2013 年 12 月 1 日

5) Gotoh M, Yamamoto T, Kato M, Majima T, Toriyama T, Kamei Y, Hirakawa, A, Mastukawa Y, Funahashi Y Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients Int J Urol. 2013 Aug 29. doi: 10.1111/iju.12266. [Epub ahead

of print]

6) Yamamoto T, Gotoh M, Kato M, Majima T, Toriyama T, Kamei Y, Iwaguro H, Mastukawa Y, Funahashi Y Periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells for the treatment of male stress urinary incontinence: report of 3 initial cases Int J Urol. 2012 Jul;19(7):652-9.



高 栄哲  
伊南行政組合  
昭和伊南総合病院

## Y 染色体欠失検出キット

近年、生殖補助技術（ART）系の AZF に関与するセッションに参加者の増加に一安心する。すでに、欧米諸国、本邦ガイドラインにおいて ART を希望する男性に Y 染色体微小欠失のチェックが推奨されているが、精巣内精子採取術（TESE）の普及にあいまって、わが国では Y 染色体微小欠失の確認が必須となりつつあるが広く普及していない。

その背景には、わが国における①検査システムの不備、費用負担の増大によるところが多い。また、従前の検査キットは旧来の PCR 方式であり、きわめて非特異バンドが出現し、欠失判定に苦慮する 경우가少なからずある。

さて、2013 年秋に医学生物学研究所（MBL）から発売された AZF 欠失キット「GENOSEARCH™ AZF Deletion kit」は、これらの点を克服すべく開発されたキットである。

技術的観点から、従来法の曖昧な判定から、Luminex X MAP technology によって定量化に成功し、2000 余の欠失サンプルと非欠失サンプルから定量化閾値を決定している。さらに、検出プローブである STS マーカーを Whitehead Institute for Biomedical Research 公開されている MSY Breakpoint Mapper(<http://breakpointmapper.wi.mit.edu/>) から再構築し、日本人サンプルに指摘化することによって、曖昧な判定を可能な限り、回避し、より日本人に合ったキットにしている。

従来から、検査の不便を強いていたのは、本邦の受託検査会社が本検査を採用しなかったため、欧米諸国で発売しているキットを導入して自らのラボで分析するか、外国業者の受託検査に依頼していた。実際に欧米キットを導入しても、PCR 法における非特異産物の問題は解決できない。

このように、小規模クリニックやなどや不妊クリニックで大きな不便を強いられていた。現在、本邦の受託検査会社で、どこの施設からも検査可能となる体制が整いつつある。私費が前提とされる生殖技術の適応が相対的に高価であるが、検査システムが整備されるにつれ、検査料のダウンコストも見込まれる。

### 「GENOSEARCH™ AZF Deletion kit」の使用法

#### 1) Y 染色体微小欠失（主分類）

従来の AZF 欠失はパリンドローム間の再組換えの結果生じる欠失である。分類は①AZFa、②AZFb (P5/proximal P1)、③AZFb+c (P5/distal P1)、④AZFc (b2/b4) の 4 種類であり。基本的にこの④分類で臨床的には

対応でき、TESE の適応を決定できる。

## 2) Y 染色体染色体異常の分析

Y 染色体長腕末端の STS マーカーを追加することによって、さまざまな染色体異常を示唆できる。本欠失があるときには、染色体検査を必要とする。

## 3) Y 染色体微小欠失（亜分類）

亜分類は、AZF<sub>c</sub> 領域の部分欠失と再組換えによる欠失でなくパリンドローム単位の欠失を想定している。一般医家は、本欠失は重要視する必要はない。この亜分類は、本キットの特徴とするところであり、臨床エビデンスを集積したい欠失領域群である。

## 4) Y 染色体多型分析

本キットで選択した 21 の STS マーカーの多型であり臨床的に意味がないものと考えられる。

## 5) *gr/gr* 欠失の扱い

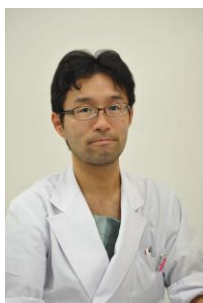
sY1291 は *gr/gr* 欠失を決めるキーマーカーである。このマーカーの欠失は日本人の 30% に存在し、AZF<sub>c</sub> 部分欠失があり、Y ハプロタイプのマーカーである。この領域での、応用も期待できる。

## まとめ

本キットは日本人サンプルに対して、AZF 欠失の診断率を改善し、わが国において受託検査可能なキットとして便宜性を改善した。

## 参考文献

J. Mamm. Ova Res. Vol.30(4), 135-144, 2013



小堀 善友  
獨協医科大学  
越谷病院  
泌尿器科

## 「性」活習慣病としての射精障害

### 【射精障害患者は増えている？】

近年、不妊症の原因として男性側の因子があることが報道される機会が増えた影響もあり、男性不妊症外来を受診する患者は増加している。多くは無精子症やOAT症候群など精子に問題がある患者が多いが、その中にはセックスで射精ができないという、いわゆる射精障害患者は少なくない。勃起障害はPDE5iで治療が可能となる場合が多いが、射精障害は難治性である。

### 【当院の状況】

最近2年間当院と関連施設を訪れた射精障害患者135人のうち、早漏は5人(4%)、逆行性射精は15人(11%)、神経性(脊髄損傷など)は19人(14%)、射精不能は4人(1%)、重度の遅漏もしくは腔内射精障害は92人(69%)であった。腔内射精障害の原因として、マスターベーション方法が誤っているもの(床に押し付ける等の非用手的マスターベーションなど)は55人(59%)と最も多かった。

当院の治療方針として、早漏にはSSRI投与、逆行性射精にはアモキサピン投与、挙児希望の神経性射精障害や射精不能患者にはTESE-ICSIを勧めている。

最も治療が難しいのが腔内射精障害である。腔内射精障害患者に対しては、以下の治療方針で臨んでいる。1)必ずカップルでカウンセリング。2)子供を作ることと、射精障害を治すことの二つに目標を分ける。3)夫婦が35歳以上であるような場合は挙児を優先。具体的にはセルフ人工授精、マスターベーション射精直前の挿入、不妊治療クリニックにて生殖補助医療(AIH・IVF・ICSI)を推奨。4)マスターベーション方法が誤っている場合は射精リハビリテーション(正しいマスターベーションの指導、コンドーム・マス法、TENGAの使用)を勧めている。しかし、腔内射精が可能となる患者は少なく、結局は生殖補助医療に頼らざるを得ないのが現状である。

### 【腔内射精障害に対する新しい試み】

腔内射精障害の原因は、誤ったマスターベーション方法、性的興奮の対象が特殊、夫婦間の関係など様々であるが、普段日常の性生活に原因があるいわば「性」活習慣病であるといえる。生活習慣病の治療は生活習慣の見直しが必要であり、原因(危険因子)を取り除く事が一番の予防法であり治療となりうる。

実際の臨床現場で射精障害を主訴に外来を訪れる患者は不妊症という切羽詰まった状況でやむなく受診した人たちで、全体の射精障害患者の中では氷山の一角であると考えられる。つまり、世の中には潜在的な射精障害予備軍が多数いると推測される。そこで、射精障害を予防していくためにもその原因を啓発する必要がある。我々は、インターネットのブログ（ヨミドクター<http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.jsp?id=56057>）や電子書籍（泌尿器科医が教える正しいマスターベーション）などで射精障害の個別相談や啓発活動に取り組んでいる。

勃起は生理現象であり誰に教わらなくてもできるものである。それに対して射精はそれに至るための行為が必要となり、誰かが正しい射精方法を教え、それを自分自身で訓練して習得する必要がある。正しい射精を習得する事は将来の幸せなセックスに繋がると考えている。

#### 【緒言】

近年、不妊症の原因として男性側の因子があることが報道される機会が増えた影響もあり、男性不妊症外来を受診する患者は増加している。

#### 【対象と方法】

最近2年間当院と関連施設を訪れた射精障害患者135人を評価した。

#### 【結果】

早漏は5人（4%）、逆行性射精は15人（11%）、神経性（脊髄損傷など）は19人（14%）、射精不能は4人（1%）、重度の遅漏もしくは膣内射精障害は92人（69%）であった。膣内射精障害の原因として、マスターベーション方法が誤っているもの（床に押し付ける等の非手動的マスターベーションなど）は55人（59%）と最も多かった。指導をするも、膣内射精が可能となる患者は少なく、結局は生殖補助医療に頼らざるを得ないのが現状である。

#### 【考察】

射精障害を予防していくためにもその原因を啓発する必要がある。我々は、インターネットのブログ（ヨミドクター）や電子書籍（泌尿器科医が教える正しいマスターベーション）などで射精障害の個別相談や啓発活動に取り組んでいる。その試みについても紹介したい。



ラボ  
紹介

鈴木 和浩  
群馬大学大学院  
医学系研究科  
泌尿器科学

## ラボ紹介

私たちの教室では前立腺癌の基礎研究臨床研究をメインテーマとして取り組んでいます。臨床研究は、准教授の伊藤一人を中心に、PSA 検診および proPSA を中心とした新規腫瘍マーカーについての研究を進めています。特に Japanese Prospective Cohort Study of Screening for Prostate Cancer (JPSPC) 研究における群馬セクションの中心として活動し、EAU など主要な学会で注目されています。基礎研究は講師の柴田康博を中心とした組織内ホルモン定量用いた CRPC 研究、松井博講師を中心とした家族性前立腺癌の遺伝子解析、関根芳岳部内講師を中心とした脂質代謝と前立腺癌に関する研究、小池秀和講師を中心としたアポトーシス阻害作用をもつサバイビンの研究などを行っています。最近報告したデータでは、家族性前立腺癌の遺伝子解析によって得られたスクアレン合成酵素をコードする遺伝子 FDFT1 のプロモータ領域にある SNP と前立腺癌リスクが関連していました。また、治療前の前立腺組織内のテストステロン/DHT 比が高い症例ほど初期ホルモン療法中の再燃が高いことも報告しました。これからも、泌尿器科臨床に関連した臨床・基礎研究を推進していきたいと考えています。



学術集会  
報告

山田 源  
和歌山県立医大  
遺伝子制御学研究部

## 日本アンドロロジー学会

## 第 32 回学術大会の報告

日本アンドロロジー学会第 32 回学術大会を平成 25 年 7 月 26 日(金)、27 日(土)をグランキューブ大阪にて開催させて頂きました。総勢約 220 名が入場者され、実りある討論がなされました。ここに厚く理事長の並木先生、他全先生に御礼申し上げます。

アンドロロジー学は、広義で男性化メカニズムを解析する医学分野でございます。この分野は泌尿器科学のみならず、多くの学際領域の研究者が注目しております。発生医学分野においても元々アンドロゲンは、その発見が早くから行われたにもかかわらず、生殖器官形成のメカニズムやそれに関係した生理機能や病態について、解明が十分に行われていませんでした。近年、核内レセプターAR の解析や、発生医学や病態関連のノックアウトマウスが急速に準備されつつあり、更に NGS(次世代シーケンサー)の登場によって臨床検体の解析も加速していることから、この学際領域の進展が期待されます。Big data 等とも称されるようですが、NGS や多くの試料データの扱いが今後関係してくる印象がございました。

本年度は、諸橋憲一郎先生(九州大学)が、アンドロゲン産生のライディヒ細胞の発表をされました。また緒方勤先生(浜松医科大学)は、DSD 等や原因遺伝子を発表されました。精子形成分野においては稲葉一男先生(筑波大学)に、また深見真紀先生(成育医療センター)、金井克晃先生(東京大学)に DSD や精子幹細胞に関して、宇都宮智子先生(うつのみやレディースクリニック)に不妊症治療のご講演頂きました。環境汚染と精巣毒性では吉田成一先生(大分県立看護科学大学)に、前立腺癌に関しては大型シンポジウムを野々村祝夫先生(大阪大学)、市川智彦先生(千葉大学)に企画して頂きました。ランチョンセミナーでは三宅秀明先生(神戸大学)、堀江重郎先生(順天堂大学)にホルモン治療法やアンドロロジーのご講演を頂きました。

今回大会においては性差医学のアクティブな一面を知るという観点で基礎、臨床の最先端トピックから学会をオーガナイズし開催しました。

一般講演につきましても多くの先生の協力で、ホットトピックの設定など、いくつか試行をさせていただきました。大阪の中心地で開催とい

う事もあり、皆様の協力で大会開催が無事に終わったことを此処に感謝致します。

次年度は獨協医科大学の岡田弘先生によって第33回大会(軽井沢プリンスホテルウエスト)が計画されております。皆様が奮って参加下さり、再び活発な議論と楽しい交流の会が開催されると存じます。今後更に皆様のご支援をお願い申し上げます。

学術集会  
案内

岡田 弘  
獨協医科大学  
越谷病院  
泌尿器科

## アンドロロジー学会

## 第 33 回学術大会の概要

日本アンドロロジー学会第 33 回学術大会を、平成 26 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開催させて頂くことになりました。例年にならって、第 20 回精子形成・精子毒性研究会(代表世話人:奥羽大学 押尾 茂教授)との共同開催になっております。アンドロロジー学会が、基礎医学・臨床医学のみならず、生物学・動物学からの英知の結集を基に男性医学に貢献する学問を展開する場であると考え、今回のメインテーマを『男性学を極める』といたしました。特別講演では、University of Illinois at Chicago の Craig Niederberger 先生と横浜市立大学の小川毅先生をお招きする予定になっております。シンポジウムでは、以下の 3 つを計画しております。

- ①精子の受精過程の第一段階である Capacitation の最前線の研究を紹介する「Capacitation を極める」
- ②男性の生涯を科学する「男の一生を極める」
- ③本学会がエンブリオロジストの資格認定の単位の対象となっておりますので、胚培養士の方々に対する ART での精子回収法の最前線を紹介する「精子採取法を極める」

このほかに、並木幹夫理事長に、これまでのアンドロロジー学会の歴史を振り返るとともに、将来のアンドロロジストに対するメッセージを、お話し頂く理事長特別講演を企画いたしております。

モーニングセミナーでは、最近注目度の上がっている男性不妊を女性不妊に対する認知度と比較する「男性不妊の現状を俯瞰する」と銘打った講演と、今後ますます重要な問題になる「前立腺癌と骨」に関する講演の 2 つを予定しています。

イブニングセミナーでは、精子研究のフロンティアである「精子の細胞接着因子に関する研究」を紹介頂く講演と、国境を越えた PM2.5 などの汚染物質や原発事故の影響が懸念されておりますので、「環境と男性医学」という 2 つの講演を予定しています。

会場の軽井沢は、東京駅から最短 1 時間 2 分で到着可能です。また、

6月中旬の気候は最高気温が17-18度とコートが必要ですが、夏休みの喧噪の始まる前の最も軽井沢らしい落ち着いた雰囲気味わえる時期に当たります。

静かな美しい木立の中での、熱い討論の場にして頂きますように、皆様のご参加をお待ちいたしております。

最後に、例年より約1ヶ月早い開催になっています。学会の詳細に関しては、ホームページをご覧ください。

<http://web.apollon.nta.co.jp/andro33/>