

巻頭言

[巻頭言](#)

藤澤 正人

最近のアンドロロジーの話題

[1\) 家畜精子での受精制御分子について](#)

原山 洋

[2\) 前立腺癌患者に対する Androgen Deprivation Therapy と血中副腎アンドロゲン濃度についての検討](#)

宮澤 慶行  
鈴木 和浩

[3\) がんサバイバーの QOL 向上に向けて  
—抗がん剤によるラットの性機能へ及ぼす影響—](#)

片岡 智哉  
木村 和哲

ラボ紹介

[胎生期環境が多世代・継世代に及ぼす健康影響-精子エピゲノムに着目して-](#)

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部  
横田 理

学術集会報告

[日本アンドロロジー学会 第 38 回学術大会の開催報告](#)

仲野 徹



理事長  
藤澤 正人

## 巻頭言

今年も台風等により大きな自然災害が発生し、被災されました方々には心からお見舞い申し上げます。

このところ日増しに涼しくなり、過ごしやすい季節となって参りました。昔から勉学の秋といいますが、会員の皆様方におかれましては、日頃から取り組んできておられる様々な診療、研究、教育がさらに進む季節と思います。

さて、今回のニュースレターは、第38回の日本アンドロロジー学会を大阪で開催して頂いた仲野 徹先生に学会のご報告を頂きました。基礎臨床が融合した内容で会員にとっても大変有意義な会になりましたことを心より感謝申し上げます。恒例の最近のアンドロロジーの話題提供におきましては、神戸大学農学部応用動物学の原山 洋先生に家畜精子での受精制御分子について、群馬大学医学部泌尿器科の宮澤慶行先生に前立腺癌患者に対する **Androgen Deprivation Therapy** と血中副腎アンドロゲン濃度について、名古屋市立大学臨床薬剤学の片岡智哉先生にがんサバイバーの **QOL** 向上についてご寄稿頂きました。

また、国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部 横田 理先生には、研究室の取り組みとして『胎生期環境が多世代・継世代に及ぼす健康影響-精子エピゲノムに着目して-』についてご紹介いただきました。

年2回発行のニュースレターですが、アンドロロジー領域の最近の動向を少しでも先生方にご提供できればと思っております。

今後も日本アンドロロジー学会へのご支援をよろしくお願い申し上げます。

[↑ 目次に戻る](#)



原山 洋

神戸大学大学院  
農学研究科  
資源生命科学専攻  
生殖生物学研究室

## 家畜精子での受精制御分子について

哺乳類の精子は、雌性生殖道内で受精に先立つ変化（受精能獲得、鞭毛超活性化運動および先体反応）を行ったのちに卵と出会い受精します。これらの変化は精子の受精制御分子により特異的に調節されています。また受精制御分子には動物種間差が存在するため、受精のメカニズムは動物種により異なります。さらに家畜では受精制御分子の活性に比較的大きな個体差があり、これが雄性繁殖能力の個体差の原因となっています。私たちの研究室では、家畜（ウシおよびブタ）精子の受精メカニズムの解明を目的とし、家畜精子の受精制御分子を探索しています。また発見された受精制御分子をマーカーとして利用する家畜精子の精密検査法を開発することで、家畜の繁殖成績（人工授精の受胎率）を向上させることを目指しています。なお、今年度にはこれらの研究を6名の学生さん（大学院博士課程の後期課程2名・前期課程2名、学部1名、研究生1名）とともに進めています。学生さんの半数は留学生です。

### 家畜精子での受精制御分子の探索

家畜精子には環状アデノシン1リン酸（cAMP）・タンパク質リン酸化依存性のシグナル伝達経路が各部位に存在し、受精能獲得および鞭毛超活性化運動の発生を制御していることを明らかにしています。最近では、ウシ精子頸部のプロテインホスファターゼ（PP1 $\alpha/\gamma$ ）が上述のシグナル伝達経路を強く抑制することで鞭毛での受精能獲得に伴う変化および超活性化運動の発生のタイミングを整えていることを報告しました。

参考総説: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194283/>

### 家畜精子の精密検査法の開発

精巣上体での精子成熟とともに先体前部に配置されるチロシンリン酸化型 Sperm acrosome associated 1（SPACA1）タンパク質をマーカーとする精子機能の精密検査法をウシにおいて確立しました。すなわち、この検査で不合格となった雄ウシは低繁殖能力個体と判別されます。また精密検査法のマーカーとして利用可能な分子として、mRNAのスプライシングエラーによりcAMPの合成能力が低下した異常型アデニル酸シクラーゼ10をウシ精子において見いだしています。

参考総説: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5661804/>

日本アンドロロジー学会等では家畜で得られる研究成果を学会発表としてご紹介させていただきます。また精子機能の精密検査法については畜産分野だけの利用にとどまらず医学分野においても応用していただければと考えていますので、会員の先生方にご協力、お力添えをいただきましたら幸いです。

↑ [目次に戻る](#)



宮澤 慶行  
鈴木 和浩

群馬大学医学部  
泌尿器科

## 前立腺癌患者に対する Androgen Deprivation Therap と 血中副腎アンドロゲン濃度についての検討

前立腺癌に対するアンドロゲン除去療法(Androgen deprivation therapy; ADT)はその有効性と安全性から広く用いられている治療法である。Huggins らの報告で外科的去勢による治療効果が証明され、その後 Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) - agonist の開発が進みリュープロレリン、ゴセレリンによる薬物去勢が可能となり、最近では Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) - antagonist であるデガレリクスによる導入時の Testosterone surge のない治療導入が可能となっている。さらに 2016 年にはアンドロゲン合成経路阻害薬であるアピラテロン、新規抗アンドロゲン剤であるエンザルタミドが使用可能となり癌細胞内におけるアンドロゲン合成経路がさらに注目されている。

ADT 中の前立腺癌患者における血中副腎アンドロゲンの biology を説明すべく、我々は過去に LHRH-agonist による治療を行なった前立腺癌患者の血中微量副腎アンドロゲン濃度の検討を

Liquid-chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)法を用い行なった。その結果、副腎アンドロゲンである Dehydroepiandrosterone (DHEA)、DHEA-Sulfate (DHEA-S)、Androstendione (A-dione)が治療前と比較し投与 6、12 ヶ月後に有意差を持って低下したことが確認された( $p<0.01$ )。また、他疾患で副腎摘除を行なった際の正常患者副腎組織を用い免疫染色を行うことで網状層に LH 受容体が存在することを確認した。以上の結果から我々は LHRH-agonist 投与による LH 低下により副腎網状層での副腎アンドロゲン産生低下が微量であるが引き起こされる可能性があるとして結論づけ、文献にて報告を行なった<sup>(1)</sup>。

続いて、LHRH-antagonist を投与した前立腺癌患者においても同様に血中微量副腎アンドロゲンの動態について LC-MS/MS 法を用いて検討を行なった。投与前と投与 12 ヶ月後の比較検討で、DHEA は平均 15.4%低下、DHEA-S は平均 23.9%低下、A-dione は平均 40.5%低下した(全て  $p<0.05$ )。以上から、LHRH-antagonist 投与時においても同様に血中副腎アンドロゲンの低下があることが確認された<sup>(2)</sup>。この副腎アンドロゲンの低下が直接的な治療効果をもたらすものとは考えていないが、前立腺癌患者に対し ADT を導入した際の biology が明らかになったと考えている。

ADT 中の前立腺癌患者におけるホルモン環境はまだ未解明な部分

も多いと思われる。今後は去勢抵抗性前立腺癌患者におけるホルモン環境にも着目し治療効果予測可能なバイオマーカーの探索に向けさらに検討を進めていきたいと考えている。

参考文献：

(1) Luteinizing hormone (LH)-releasing hormone agonist reduces serum adrenal androgen levels in prostate cancer patients: implications for the effect of LH on the adrenal glands. Nishii M, Suzuki K, et al. J Androl. 2012; 33(6): 1233-1238.

(2) A gonadotropin-releasing hormone antagonist reduces serum adrenal androgen levels in prostate cancer patients. BMC Urol. 2017; 17(1): 70. doi: 10.1186/s12894-017-0261-z.

↑ [目次に戻る](#)



片岡智哉  
木村和哲

名古屋市立大学大学  
院 医学研究科  
臨床薬剤学

## がんサバイバーの QOL 向上に向けて —抗がん剤によるラットの性機能へ及ぼす影響—

日本人の 2 人に 1 人はがんになると言われるほど、がんは身近であるが、近年の診断技術の発展や治療法の進歩も伴い、今やがんは不治の病ではなくなりつつある。本邦においてもがんサバイバーが 500 万人以上存在し、世界規模で年々増加している。また、第 3 期がん対策推進基本計画案でも小児がんと思春期・若年成人 (AYA) 世代でのがんに対する晩期合併症の対策が重要視されている。特に小児における抗がん剤の投与は、ホルモンの異常や将来の性機能に悪影響を及ぼすことが危惧される。

私たちの研究グループではデータベース解析法により勃起障害 (ED) を引き起こす可能性のある薬剤の絞り込みを行い、対象被疑薬を用いた薬理的検討により、抗がん剤による男性性機能への影響を明らかにし、がんサバイバーの QOL 向上を目指している。

抗がん剤治療後の性機能への影響を検討するため、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) が公開している FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) データベースを用いて、抗がん剤と ED の発症を解析した。現在、上市されている殺細胞性抗がん剤のうち、Melphalan (L-PAM; ROR:4.72, CL:2.78-8.00), Vincristine (VCR; ROR:2.47, CL:1.54-3.97), Docetaxel (DTX; ROR:2.25, CL:1.28-3.95), Methotrexate (MTX; ROR:1.96, CL:1.39-2.75), Doxorubicin (DOX; ROR:1.85, CL:1.07-3.19) の 5 薬剤で ED 発症リスクを増加させることを明らかにした。

当該被疑薬を性成熟完了後のラットに投与し、海綿体内圧 (ICP) 測定法にてラットの勃起機能を評価したところ、いずれの抗がん剤でもラットの勃起機能を低下させることを示した。また、DOX を投与したラットではテストステロンの低下が観察され、精巣の萎縮とテストステロン合成酵素の低下が示唆された。

同様に 4 週齢の性成熟完了前のラットに当該被疑薬を投与し、ICP 測定により勃起機能を評価したところ、MTX では変化が見られなかったものの、L-PAM、VCR、DTX、DOX の 4 薬剤で勃起機能の低下が観察された。

これらの研究により、抗がん剤が男性性機能障害を引き起こす可能性が示唆され、抗がん剤治療後の性機能についても注視することが必要であると考えられる。残念ながら、抗がん剤治療後の ED の有害事象報

告件数は少なく、今回、FAERS 解析では検出されなかった抗がん剤でも ED を発症する可能性が考えられる。さらなる研究の発展により、がんサバイバーの QOL 向上に貢献できるよう、発症メカニズムを明らかにしていきたい。

↑ [目次に戻る](#)



## ラボ 紹介



横田 理

国立医薬品食品衛生  
研究所  
安全性生物試験研究  
センター毒性部

## ラボ紹介:胎生期環境が多世代・継世代に及ぼす

### 健康影響 –精子エピゲノムに着目して–

胎生期環境の後天的影響として、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説が提唱されています。胎児期は、始原生殖細胞 (PGC) の出現や PGC の生殖原基への移動、性分化などが行われる重要な時期であり、この時期に様々な環境中化学物質に曝されると、男児の生殖能は低下することが報告されています。

実際に、私たちはマウスを用い、ナノマテリアル (三次元のうち少なくとも一辺が 100nm 以下のサイズと定義) の妊娠期曝露が仔 (F1) の精子の質低下を引き起こすことを見出し、さらに、F1 雄親由来の仔 (F2) においても雄性生殖機能の低下が生じることを明らかにしました (奥羽大学薬学部押尾茂先生との共同研究)。一方で、面白いことに、F1 世代と F2 世代の脳神経系への影響として認められるフェノタイプ (行動異常) が異なることがわかってきました (文科研究費: 17K15854)。現在、この違いを生み出す原因の解明に向け、生殖細胞エピゲノムに着目して解析を進めているところです。

最近では、疫学調査と動物実験により、父親の加齢精子と子どもの自閉症との関連が明らかにされつつありますが、これまでの私たちの研究結果は、これらの知見とは別の観点から父親の精子障害と子どもの脳発達障害との関連を解明しようとするもので、予防医学・先制医療に資する新たなバイオマーカーの発見を目指し、日々研究に精進していきたいと考えています。

最後に、私たちは、精子形成に重要なビタミン A を対象に、ビタミン A 過剰が精子形成に及ぼす影響についても解析を進めています (日本アンドロロジー学会第 38 回学術大会にて口頭発表)。本研究結果をもとに、精子形成障害を改善・予防できるような核酸医薬の開発や新たな診断法の提案などを進めたいと考えています。今後も、日本アンドロロジー学会会員である基礎と臨床の先生方から、有益なご助言を賜ることができれば幸いです。また、私たちの研究にご興味を持たれた際には、メールなどでご連絡頂ければ幸いです。将来的に、基礎研究で得られた重要なバイオマーカーについて、臨床応用に向け展開できればと考えておりますので、その時には、ご協力・ご助言等、是非とも宜しく願い申

上げます。

[↑ 目次に戻る](#)

学術集会  
報告



仲野 徹  
大阪大学大学院  
医学系研究科 教授  
(病理学)

## 日本アンドロロジー学会 第38回学術大会のご報告

日本アンドロロジー学会第38回学術大会を2019年6月21日（金）・22日（土）の2日間にわたり、大阪国際会議場にて開催させていただきました。大阪での開催、基礎系教室の主幸、とも、2013年の第32回大会以来6年ぶりとなりました。また、例年通り、精子形成・精巣毒性研究会の共同開催、中国・日本・韓国のアンドロロジーに携わる研究者が会するCJK Andrology Session 2019の同時開催もおこないました。

「生殖細胞の発生・分化」と題した基礎系のシンポジウムを企画いたしました。この領域において、文字通り世界の最先端を走る研究を進めておられる、齋藤通紀先生（京都大）、篠原隆司先生（京都大）、吉田松生先生（基生研）、小川毅彦先生（横浜市大）に、ご自分の研究の歴史から最先端の成果までをわかりやすくお話いただきました。また、もうひとつのメイン企画シンポジウムは「アンドロロジー領域手術のUP-TO-DATE」で、永尾光一先生（東邦大）、井上省吾先生（広島大）、舛森直哉先生（札幌医大）から、臨床の最先端のお話をうかがうことができました。

招請講演では、毛利秀雄先生（東大名誉教授）による「精子学の50年」と山田源先生（和歌山医大）による「外生殖器の分子発生メカニズムの解明」を、また、特別講演では、医師でありミステリー作家でもある久坂部羊先生による「医師だった父の前立腺がん認知症」という演題で、それぞれにユニークなお話をいずれも楽しくお聞かせいただきました。二年前に学術大会長の話をいただいた時、基礎系の教室で運営するのは困難ではないかと考え、かなり逡巡いたしました。しかし、大阪大学医学部泌尿器科の野々村祝夫教授から、全力でサポートするからというお言葉をいただき、お引き受けすることにしました。副会長になっていただいた野々村先生、ならびに、泌尿器科の先生方のお力添えがなければ、とても開催することができませんでした。ここに、あらためて御礼を申しあげます。

最後になりましたが、ご参加いただいた先生方をはじめ、多大なるご協力ご支援を賜りました企業の方々、ならびに大阪大学医学部泌尿器科関連の先生方に厚く御礼申しあげます。

[↑ 目次に戻る](#)

