

巻頭言

[巻頭言](#)

藤澤 正人

最近のアンドロロジーの話題

1) [加熱式たばこと男性生殖機能](#)

吉田 成一

2) [大学での男性更年期診療とは？](#)

木村 将貴

3) [精子無力症の新規原因遺伝子の同定](#)

萩生田 純

ラボ紹介

[成育医療を学びの途中で](#)

国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部

宮戸 真美

学術集会報告

[日本アンドロロジー学会 第39回学術大会の開催報告](#)

溝上 敦

学術集会案内

[日本アンドロロジー学会 第40回学術大会の開催案内](#)

東 治人



理事長  
藤澤 正人

## 巻頭言

日ごとに暖かくなり、春風の心地よい季節になりました。日本アンドロロジー学会会員の皆様方におかれましては、コロナウイルスによる活動制限のなかで、日々診療・研究・教育に鋭意取り組んでいただいていることと存じます。昨年初頭からのコロナウイルスの全世界への拡散は、いまだ収束せず、この間にさまざまな社会構造の変化を経験しました。ようやく本邦でもワクチンの接種が始まり、今後のコロナの収束にむけた期待が高まっておりますが、この1年間は国内外の学会活動も大きな影響を受け、学術総会の延期や開催形態の変更を強いられてまいりました。本学会においても、第39回学術大会は今年の1月に延期のうえウェブと現地のハイブリッドの形で開催されましたが、新たな開催形態としての大会運営に多大なるご尽力をいただいた大会長の溝上先生をはじめ、金沢大学のスタッフの先生方にはあらためて感謝申し上げます。全員が現地に参集して行われる学術総会が困難な状況では、先生がたに直接お会いして意見交換ができない寂しさはありますが、一方ではウェブによる学会参加という形態に新たな有用性を感じております。

さて、今回のニュースレターは、最近のアンドロロジーの話題として1) 加熱式たばこ雄性生殖機能(大分県立看護科学大学 生体反応学研究室 吉田成一先生) 2) 大学での男性更年期診療とは?(帝京大学泌尿器科 木村将貴先生) 3) 精子無力症の新規原因遺伝子の同定(東京歯科大学市川総合病院泌尿器科 萩生田純先生)の3つのトピックについて、それぞれの先生方をお願いいたしました。ラボ紹介としましては国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部の宮戸真美先生よりご寄稿いただいております。さらに、第39回学術大会の報告を金沢大学大学院泌尿器科 溝上敦先生より、第40回学術大会の案内を大阪医科薬科大学医学部泌尿器科 東治人先生よりいただいております。

第40回学術大会は、今年の6月に大阪で予定されております。現時点ではハイブリッド形式での開催を予定いただいておりますが、会員の皆様がたとさまざまな意見交換ができることを楽しみにしております。また、一日でも早いコロナウイルスの収束とともに、学会会員の皆様のご活躍とご発展を祈念しております。

[↑ 目次に戻る](#)



吉田 成一

大分県立看護科学大学  
・生体反応学研究室

## 加熱式たばこと雄性生殖機能

従来の燃焼式たばこを吸煙することによる健康影響は、発がん、循環器疾患や呼吸器疾患リスクの上昇、胎児発育遅延や精子性状の悪化など、多岐にわたることが知られています。このため、たばこの煙中に含まれる有害物質の発生を大幅に抑えた加熱式たばこが開発、販売されていますが、その健康影響が軽減するかについては明らかにされていません。全世界で販売されている加熱式たばこのおよそ85%以上が日本で使用されており、さらに日本での使用者の多くが20~30歳代であることから、男性、女性ともに生殖系への影響が懸念されます。今回、我々は、妊娠中のマウスに2日間、加熱式たばこの本数として8本分を吸入させ、出生した雄マウスの生殖系への影響を検討しました。出生後5週齢のマウス（ヒトでは小学生頃）の造精機能は、対照群と比較すると約2/3に低下しました（図1）。このときの精細管障害割合は約2倍に増加し（図2）、血中テストステロン濃度も低下傾向にありました。

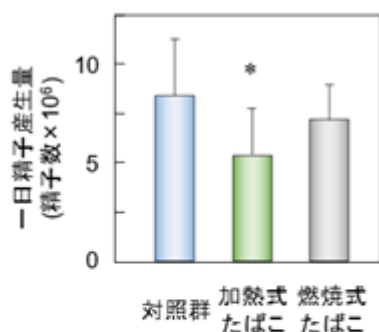


図1 胎児期加熱式・燃焼式たばこ曝露を受けた出生マウスの5週齢における造精機能 \*: $p < 0.05$

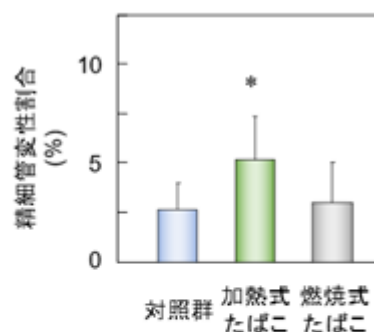


図2 胎児期加熱式・燃焼式たばこ曝露を受けた出生マウスの5週齢における精細管変性割合 \*: $p < 0.05$

その後、出生15週齢のマウス（ヒトでは20代頃）では造精機能、精細管障害割合および血中テストステロン濃度は対照群と同レベルとなり、精子性状も対照群と同レベルと、影響は認められませんでした。また、同条件で燃焼式たばこによる影響評価を行ったところ、対照群と同レベルであり、影響は認められず、燃焼式たばこより加熱式たばこで強い影響が生じる健康影響があることがわかりました。これらのことから、胎児期に加熱式たばこの曝露を受けると出生後の雄性生殖機能に発達障害、あるいは遅延が生じる可能性があることを示唆しています。本研究

はマウスでの影響評価を行っていることから、直ちにヒトで同様の健康影響が生じることを示すものではありませんが、加熱式たばこによる健康影響が従来の燃焼式たばこより強く生じるもの、あるいは、従来の燃焼式たばこでは影響が認められないにもかかわらず、加熱式たばこでは健康影響が出ることもあることを示しています。さらに、今回の研究では加熱式たばこを使用した個体に直接影響が生じるか検討したものではないため、男性が加熱式たばこを使用した場合、造精機能や精子性状などにどのような影響が生じるかについては不明ですので、影響評価を行うことが期待されます。

#### 文献

Yoshida S, Ichinose T, Shibamoto T., Effects of Fetal Exposure to Heat-Not-Burn Tobacco on Testicular Function in Male Offspring. Biol Pharm Bull. 2020;43(11):1687-1692.

↑ [目次に戻る](#)



木村 将貴

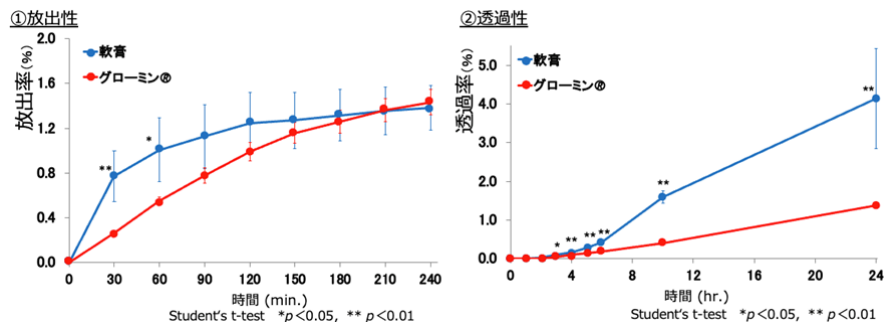
帝京大学  
泌尿器科

## 大学での男性更年期診療とは？

帝京大学医学部附属病院では以前より堀江重郎先生のリーダーシップのもと大学病院でありながらメンズヘルス外来において男性更年期の症例を豊富に経験してきました。また日本アンドロロジー学会学術総会において精子形成・精巣毒性研究会が共同開催されていますが、会長の押尾茂先生は以前帝京大学泌尿器科に在籍されておられた同門です。このような恵まれた環境と豊富な症例をもとに、男性更年期の臨床と研究を継続しています。

当科からの臨床研究の一つとして「精神疾患を伴う LOH 症候群に対するテストステロン補充療法の検討」（文献 1）を紹介します。当院では男性更年期外来を受診する症例の約 3 割はうつや全般性不安障害のような精神疾患を合併しています。そこでテストステロン補充療法治療開始時に精神疾患に対する薬物療法を行っていた 70 例を検討しました。その結果、テストステロン補充療法は抗うつ薬や抗不安薬を投与されている症例においても約 4 割に自覚症状の改善を認め、治療効果、治療経過ともに精神疾患を有していない群と相違は認めませんでした。従って上記のような症例でも低テストステロンを認めた場合、積極的な治療介入が選択肢となり得ると考えています。

また当院の特徴として、テストステロン軟膏製剤を院内で調剤しており、薬剤部および帝京大学薬学部では軟膏製剤の臨床的・薬理的評価や更なる改良が検討されています。実際に 2019 年のアンドロロジー学会で当院薬剤部の榎本弘美先生が「LOH 症候群における病院院内製剤 2.5% テストステロン軟膏の臨床的有効性の検討」を発表されました。この研究は患者背景のほか、軟膏の塗布部位、使用期間、total testosterone, free testosterone の変化を解析し、臨床的有効性を明らかにする事ができました。引き続き 2020 年のアンドロロジー学会では COVID-19 の影響でリモートと現地の同時開催になりましたが、同じく当院薬剤部の土屋雅勇先生が「院内製剤 2.5% テストステロン軟膏の使用感と市販薬グロミン®の薬剤学的比較検討」を発表されました。本研究は図 2 にお示しますように、放出性では開始 0.5 時間後および 1 時間後に、透過性では開始 3~24 時間後において、グロミンと比較し院内軟膏製剤で有意な上昇が認められました。



このような学部を跨ぐ共同研究の発表の機会は決して多くありません。アンドロロジー学会は、泌尿器科医の他に、薬学、獣医学、生物学、生理学、解剖学など多彩な顔ぶれが揃っており、今回の当院薬剤部からの発表も違和感なく受け入れられたと考えています。本学薬剤部の発表にもありましたように、今後は男性更年期の治療選択肢が検証され、多様性を持つことに期待します。最後に、アンドロロジー学会に貴重な発表の場を提供して頂いたことを感謝するとともに、男性更年期診療の更なる発展に貢献していきたいと考えています。

#### 文献

1.木村将貴、佐々木賢一、遠藤圭織、金谷淳志、山田幸央、宮寄英世、中川徹 精神疾患を伴う LOH 症候群に対するテストステロン補充療法の検討, 臨床泌尿器科 72 巻 12 号 2018 年 11 月 (1019-1025)

[↑ 目次に戻る](#)



萩生田 純

東京歯科大学  
市川総合病院  
泌尿器科

## 精子無力症の新規原因遺伝子の同定

男性不妊症でみられる精子運動率低下の原因の多くは特発性である。現在モデルマウスの研究とともにヒトで同定された精子無力症原因遺伝子は約 20 種類程度にすぎない。

我々の共同研究施設・産業技術総合研究所糖鎖医工学センターは新規精子無力症原因遺伝子 GALNTL5 を発見した。この遺伝子は糖転移酵素 polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase(pp-GalNAc-T) family を構成する遺伝子の 1 つで精巣特異的に発現していることが分かった。マウスを用いた機能解析で減数分裂以降の精子細胞や精子に発現しており、ヘテロ欠損雄マウスは不妊を呈し精子運動率が著しく低下していた。詳細な機能は解析中であるがこれらの精子では NSF や tACE といったアクトゾーム蛋白や HXK のような精子のエネルギーを産生する解糖系酵素の発現低下が見られた。

そこで当院リプロダクションセンターを受診した精子無力症患者における GALNTL5 遺伝子変異の同定を試みた。精子無力症患者の精子タンパク質を抽出し GALNTL5 の発現低下を認めたサンプルの精子 DNA および血液 DNA の塩基配列を調べた。その結果精子および血液 DNA 中に 1 塩基欠損を認めた 1 例を発見した。この患者の運動率は 8.2% と低下していたが swim-up 法により運動精子を回収しそれらの GALNTL5 の遺伝子変異を調べたところ変異はほとんど見られなかった。このカップルに ICSI を施行したところ妊娠し女兒が生まれた。

一方血液 DNA に変異がなく調べた精子の 1/8 にのみ DNA の 1 塩基置換を認めた精子無力症の 1 例も発見した。このことは精子幹細胞レベルの遺伝子変異の可能性を示唆した。この患者は当初運動率が 17.9% と低下していたが時間の経過とともに運動率が基準値まで改善し 1 塩基置換も認められなくなった。

今回の報告は数多ある男性不妊症の原因のごく一部に過ぎないが運動精子を選別し遺伝子変異を次世代に伝搬しない可能性を示せた点では意義のあるものと考えている。今後も男性不妊症の原因が一つでも解明されていくことを願っている。

### 参考文献

Takasaki N, et al. A heterozygous mutation of GALNTL5 affects male infertility with impairment of sperm motility. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111: 1120-5.

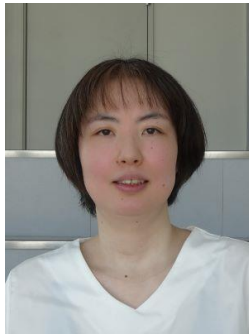
Hagiuda J, et al. Mutation of GALNTL5 gene identified in patients

diagnosed with asthenozoospermia. Hum Fertil. 2020; 23: 226-33.

↑ [目次に戻る](#)



## ラボ 紹介



宮戸 真美

国立成育医療研究  
センター研究所  
分子内分泌研究部

## 成育医療を学びの途中で

分子内分泌研究部では、成育医療（生殖と成長に関するライフサイクルに関する医療）に含まれる胎児期、小児期、成人期に発症する内分泌疾患とそれに関連する奇形症候群をおもな対象として、臨床的および分子遺伝学的研究を行っています。部長の深見真紀先生（2011年に部長就任）のもと当研究部の新体制がスタートし、2名の室長、研究員、研究補助員、大学院生、事務員の計27名が活動しています（2021年2月現在）。当研究部のメンバーは小児科医、泌尿器科医、産婦人科医と医師が多いですが、筆者（宮戸）を含めて医学部以外の出身の研究者も複数在籍しています。2012年以降、都内にある専門学校からインターン生の受け入れを開始して、当研究部メンバーのやや高めな平均年齢がほんのちよっぴり下がりました。

前部長の緒方勤先生（浜松医科大学教授、2021年2月現在）の在任中から現在まで、当研究部においてアンドロロジー研究は活発に行われています。その中で男性性分化疾患の新規責任遺伝子の発見（Nat Genet. 38 (12): 1369-1371, 2006）、尿道下裂や停留精巣の疾患感受性ハプロタイプの同定（J Clin Endocrinol Metab. 90 (8): 4716-4721, 2005）など、さまざまな成果を報告してきました。また、患者情報をもとにモデル動物や培養細胞をもちいた解析を行い、性腺における病態について分子レベルで疾患成立機序を解明してきました（Endocrinology. 153 (12): 6033-6040, 2012; Biol Sex Differ. 7: 56, 2016）。さらに、当研究部では近年、ヒトの無精子症の原因となる新たな遺伝子異常の同定（Hum Mutat. 39 (6): 830-833, 2018）や、体細胞におけるモザイク Y 染色体喪失と性分化疾患や無精子症との関連（FASEB Bioadv. 1 (6): 350-352, 2019; Reprod Med Biol. 19 (2): 178-181, 2020）について報告しています。現在、私たちは体細胞におけるモザイク Y 染色体喪失と男性（年齢を問わず）の健康との関連についてさらに研究を進めており、その研究成果を日本アンドロロジー学会において発表できるように頑張っています。

上述したこれらの研究成果は、そのほとんどが臨床検体と臨床データの解析から得られたものです。当研究部にはこれまでに1万を超える検体が集まっており、現在も国内外の施設の先生から非常に多くの検体をいただいています。その際、世界でも稀な疾患をご紹介いただくこともあります。また、お送りいただいた検体の解析を通して、臨床医の先生

方とさまざまな共同研究を行っています。さらに、解析に必要な実験系に関して、基礎研究者の先生方とも多くの共同研究をしています。多くの臨床および基礎の研究者の先生方からサポートやご指導をいただいています。このような貴重な検体の解析やご指導によって、新しい知見を得る機会に恵まれていることに大変感謝しています。

私たちは、アンドロロジー研究を含め、今後も新しい共同研究プロジェクトを始めていきたいと考えています。多くの先生方との共同研究によって、価値のある新たな知見の獲得につなげていけるように、日々研究を続けています。私たちの研究に興味をもっていただけましたら、ご連絡をいただけますと幸いです。

(Web サイト : <http://nrchd.ncchd.go.jp/endocrinology/>)

最後に、筆者は日本アンドロロジー学会に入会して（実は）日が浅い新参者ではありますが、このような執筆の機会をいただきまして、ありがとうございます。アンドロロジー研究に貢献できるように勉強して参りますので、今後ともご指導のほどよろしくお願い申し上げます。

[↑ 目次に戻る](#)

学術集会  
報告



溝上 敦

金沢大学大学院  
泌尿器科

## 日本アンドロロジー学会 第 39 回学術大会の開催報告

この度、日本アンドロロジー学会第 39 回学術大会、第 30 回精子形成・精巣毒性研究会、第 30 回日本性機能学会中部総会の 3 学会を 2021 年 1 月 15 日(金)～16 日(土)に金沢市で開催させていただきました。2006 年に第 25 回学術大会を当教室で担当して以来 14 年ぶりの開催でした。本来であれば、昨年 6 月に同 3 学会を開く予定でしたが、COVID-19 のために学会を延期して、かつ hybrid にて開催せざるを得ませんでした。1 月上旬はコロナ感染者が全国的に急増したため、現地に來られて発表される先生も大幅に減少するかと危惧しておりましたが、幸いにも Web での参加者も含めて約 220 名が出席してくださり、現地には約 70 名の先生に來ていただきました。

本学術大会では「超高齢化社会とアンドロロジー」をメインテーマとして掲げ、学会を運営させていただきました。日本の超高齢化社会に対してアンドロロジー学会がどのように向き合っていくか、その方向性を少しでも示せたのではないかと思います。不妊に関連する様々な基礎・臨床研究、超高齢化に伴う男性特有の疾患などが幅広く議論できたのではないのでしょうか。特別講演では東京大学の吉田学先生に精子の発生学・運動能の制御についてご講演いただきました。精子の運動能は原索動物から既に精子誘引物質が深く関与していることがよく理解できました。またベトナム国家大学研究員の本間誠次郎先生は性ステロイド合成経路の第一人者で、日本の性ステロイド研究の発展に欠かせない方ですが、ベトナムでのダイオキシンなどの環境因子と性ホルモン生合成との関係をご講演いただきました。その他にも多くの先生に男性更年期障害に関する講演、前立腺癌に関する講演や、不妊・精子に関する基礎的・臨床的研究に関して講演していただきました。超高齢化社会を見据えた充実した学会になったのではないかと思います。

最後になりましたが、ご参加いただいた先生をはじめ、多大なるご協力ご支援を賜りました企業の方々、ならびに金沢大学泌尿器科学教室関連の先生に厚く御礼申し上げます。

[↑ 目次に戻る](#)

## 学術集会 案内



東 治人

大阪医科薬科大学  
医学部  
泌尿器科

# 日本アンドロロジー学会 第40回学術大会の開催案内

この度、日本アンドロロジー学会第40回学術集会、ならびに、第31回精子形成・精巣毒性研究会を開催担当させて頂く運びとなりました。新型コロナウイルスの勢いが未だ収束の兆しが見えない中、会期の延期、あるいは、開催方法に関して様々な見地からいろいろ検討、苦慮致しました結果、あえてオリンピックの開催に先駆けて、会期は6月12日、13日、オンサイト、Webのハイブリッド形式にて開催予定とさせて頂きました。

さて、今回の学会テーマは「生きる源、男性力」であります。昨今、PDEF5阻害剤の開発、普及に伴い、その血管拡張効果は様々な領域で驚くべき効果が報告されており、まさに不老長寿の生きる源とも言われています。本学会では、生きる源、男性力を学会テーマとして、この“不老長寿の殿下の宝刀”的な薬剤が奏でる様々な効果、特に男性更年期の予防と治療、そして、発癌予防効果に至るまで、化学的根拠に基づいた極めて興味深い内容を、本邦、いや、世界的なエキスパートの先生方にシンポジウム、教育講演、そして、特別講演などなど、盛りだくさんでご講演をお願いしております。

また、同時開催の精子形成・精巣毒性研究会では、精子形成障害の三次元解析をテーマに時代を先取りした不妊治療の最前線の先生方によるシンポジウムが予定されています。

会場は大阪府高槻市、大阪医科大学看護学部学舎を予定しております。アクセスの良さだけは最高の本学、阪急高槻から徒歩5分、JR高槻から徒歩8分の極めて便利な立地です。懇親会は、その時の状況によりますが、昨年オープンしたばかりの最新ホテルでのバンケットを予定しており、宿泊は“できる限りお顔の見える学会を”をモットーに、スタッフ一同、多数のご来場を心よりお待ちしておりますので、是非、お越し頂けますようお願い申し上げます。

[↑ 目次に戻る](#)