

巻頭言

[巻頭言](#)

辻村 晃

最近のアンドロロジーの話題

1) [Androgen receptor splicing variant \(AR-V7\) の機能解析](#)

澤田 崇広・加藤 茂明

2) [喫煙によるアンドロゲン受容体への影響](#)

横山 敦

3) [男性不妊症とAI](#)

小林 秀行

学術集会報告

[日本アンドロロジー学会 第43回学術大会報告](#)

順天堂大学医学部附属浦安病院 泌尿器科教授

辻村 晃



理事長
辻村 晃

巻頭言

仲秋の候、日本アンドロロジー学会の会員の皆様には、日頃より学会運営にご支援とご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

本年6月に東京都で開催されました第43回学術大会は、当科が担当させていただき、多くの先生方のご参加とご協力により、大変盛況のうちに終わることができました。この場を借りて、改めて皆様に心より感謝申し上げます。

さて、今回のニュースレターでは、最近のアンドロロジーに関連する話題として、以下の3つの記事をご寄稿いただきました。

1. Androgen receptor splicing variant (AR-V7) の機能解析

(医療創生大学薬学部・公益財団ときわ会先端医学研究所

澤田崇広先生、加藤茂明先生)

2. 喫煙によるアンドロゲン受容体への影響

(東北大学大学院医学系研究科 横山敦先生)

3. 男性不妊症とAI

(東邦大学医学部泌尿器科学講座 小林秀行先生)

また、第43回学術大会の報告を、順天堂大学医学部附属浦安病院泌尿器科の辻村よりさせていただいております。今回の学術大会同様、今後も会員の皆様と直接顔を合わせ、活発な交流や議論を重ねられることを心より願っております。

末筆ではございますが、会員の皆様のますますのご活躍とご発展をお祈り申し上げます。

[↑目次に戻る](#)

Androgen receptor splicing variant(AR-V7)の機能解析



澤田 崇広

医療創生大学薬学部

公益財団ときわ会先端医学研究所



加藤 茂明

医療創生大学薬学部

公益財団ときわ会先端医学研究所

福島県立医科大学大学院医学研究科

薬剤耐性期の増悪前立腺がんにおいて AR の Splicing Variant 7 (AR-V7) が出現し、AR-V7 は増悪マーカーとして臨床応用されている (E. S. Antonarakis et al., NEJM. 2014)。そこで薬剤耐性期の増悪の分子基盤解明を目指し、AR-V7 の転写制御・染色体構造調整機能について解析を進めている。これまでに AR-V7 単独発現細胞株の報告はない。そこでアンドロゲン依存性前立腺がんモデル細胞株である LNCaP 細胞と CWR22 細胞株に対してゲノム編集技術を用いてヒト AR-V7 単独発現細胞株の樹立を目指した。当初内因性 AR 遺伝子の破壊を行ったところ細胞増殖が停止、AR 欠損株の作成は不能と判断した。そこで外因性 AR-V7 を発現させた後に、内因性 AR 遺伝子の破壊を行う事で AR-V7 単独発現細胞株の樹立に成功した。実際樹立した細胞株をウェスタンブロット法で解析した結果、AR タンパク質が消失しており AR-V7 タンパク単独の発現が確認できた (図 1)。また、ATP assay による細胞増殖解析を行った結果、AR-V7 単独発現細胞株のアンドロゲン依存性は完全に消失、AR 発現細胞と比較して顕著に細胞増殖の低下が観察された (図 1)。

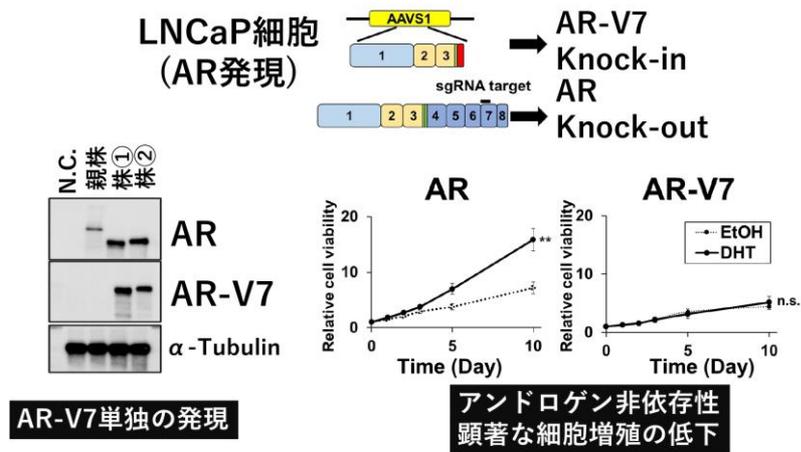


図1 AR-V7単独発現細胞株の樹立と細胞増殖解析

現在この AR-V7 単独発現細胞株及び AR 単独発現細胞株を用いて、ChIP-seq と共に ATAC-seq による染色体構造解析と、RNA-seq による遺伝子発現プロファイルを全般にゲノムレベルで解析している。これまでの解析結果から、AR-V7 単独発現細胞株における遺伝子発現プロファイルは AR 単独発現細胞株と大きく異なることがわかっている。一方 AR-V7 の転写制御機能を解析した結果、リポーター遺伝子プロモーター上の ARE 上に結合した AR に対しては転写抑制的に働く事が分かった (図 2)。

またAR-V7はゲノム上のPSA(KLK3)遺伝子プロモーター上の内因性AREへの会合能を持つ事が分かった。またAR-V7自身の転写制御能を解析したところ、Alternative splicingによりリガンド結合領域の代替でタンパクC末端にAR-V7に特異的に付与される短いCE3領域(16アミノ酸残基)は、強力な転写抑制機能を有する事が分かった(図2)。

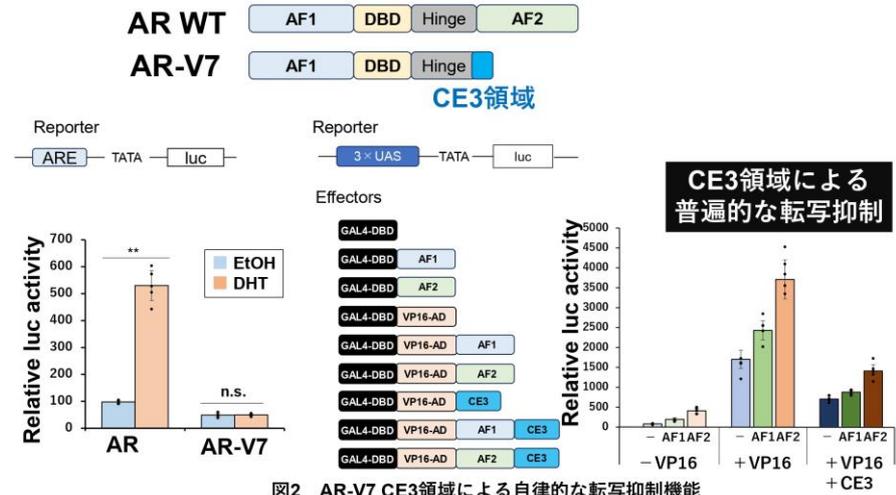


図2 AR-V7 CE3領域による自律的な転写抑制機能

更に強力な転写促進機能を有するVP16転写促進領域に対してもこのAR-V7 CE3領域は抑制機能を示した事から、AR-V7 CE3領域は自律的な転写抑制機能を有すると考えられた。今後AR-V7の転写制御機能や共役因子群の解析とともに、AR-V7単独発現細胞株の全ゲノム解析を詳細に行う事で、前立腺がんの薬剤耐性増悪期におけるがん細胞の染色体環境を窺い知る事が可能と考えている。

[↑目次に戻る](#)



横山 敦

東北大学大学院医学系研究科
分子内分泌学分野

喫煙によるアンドロゲン受容体への影響

前立腺癌は世界的にも発症頻度の高い疾患と言え、国際がん研究機関 (IARC) による GLOBOCAN 2020 の報告では男性の癌の中では症例数は肺癌に次いで世界 2 位、死亡数は第 6 位となっている¹。近年は、日本において最も増加している癌としても注目されている²。この前立腺癌と喫煙との関わりに関してはメタ解析を含む多くの報告が存在し、一説には前立腺癌の予後不良と喫煙率との間に正の相関があるということである³。しかしながら、これらの報告の多くは疫学的なデータに留まり、喫煙が前立腺癌にどのような直接的あるいは間接的な作用を及ぼすかについての分子メカニズムの詳細は全く不明である。

ご存知の通り、前立腺癌の発症・進行のキーファクターとしてアンドロゲン受容体 (AR) が挙げられる⁴。AR は核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存的な転写因子であり、前立腺細胞においてアンドロゲンに応答してその標的遺伝子の発現を誘導し、前立腺癌細胞の増殖を促す。AR の転写活性に対してタバコ成分がどのような影響を及ぼすかはこれまで不明であった。植物抽出液中に含まれる化合物中には数多くのアンドロゲン受容体への作用が知られていること⁵、タバコ煙抽出液から同じ核内受容体スーパーファミリーのメンバーであるエストロゲン受容体活性化作用が報告されていること⁶を考慮すると、タバコ煙抽出液によるアンドロゲン受容体の活性化の可能性が予想できた。

そこで、まずはタバコ煙抽出液の作用を評価するための材料を調製することとした。1 カートンのタバコの煙を 50 ml の Dimethyl Sulfoxide を通すことで成分を抽出し Tobacco Smoke Condensates (TSC) を得た。この TSC を種々の濃度で前立腺癌由来細胞株に処理し、アンドロゲン受容体の活性を代表的な標的遺伝子である PSA の発現を測定することで評価した。その結果、LNCaP 細胞において 0.1% 以上の TSC を 72 時間処理することで PSA 遺伝子発現の有意な上昇が認められた。0.1% の TSC は単純計算で 2 本分のタバコを吸った時の血中濃度に相当する (体重 60 キログラム、すべてのタバコ煙成分が血中に取り込まれると仮定)。

その後のレポーターアッセイ、クロマチン免疫沈降等の解析から、この PSA 上昇は確かに AR の活性化を介していることが明らかとなった。しかしながら、TSC が AR を活性化させる作用機序は全く不明のままであった。TSC を処理してから PSA が誘導されるまでに比較的長い時間を要することを考慮すると、AR 活性化には何らかの未知のシグナルが仲介していることが予想された。そこで、このようなシグナルを同定するために文科省学術変革領域研究先端モデル動物支援プラットフォーム分子ブ

ロファイリング支援活動が配布する標準阻害剤ライブラリーを利用し、TSCによるAR活性化を阻害するシグナルの探索を行った。その結果、種々のシグナル因子を同定することができ、その中でも目下のところ5-alpha reductaseに着目している。5-alpha reductaseはテストステロンを基質に活性化アンドロゲンであるジヒドロテストステロンを合成する酵素であり、アンドロゲン受容体活性化への直接的な関与が想定される。TSCが5-alpha reductaseの発現量を制御するのか、酵素活性を制御するのか、もしくは酵素に対する基質を供与するのかを明らかにすることが今後の課題である。

1. Sung, H., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71, 209-249 (2021).

2. Katanoda, K., et al. Updated Trends in Cancer in Japan: Incidence in 1985-2015 and Mortality in 1958-2018-A Sign of Decrease in Cancer Incidence. *J Epidemiol* 31, 426-450 (2021).

3. Zu, K. & Giovannucci, E. Smoking and aggressive prostate cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 20, 1799-1810 (2009).

4. Schmidt, K.T., Huitema, A.D.R., Chau, C.H. & Figg, W.D. Resistance to second-generation androgen receptor antagonists in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 18, 209-226 (2021).

5. Abarikwu, S.O., Onuah, C.L. & Singh, S.K. Plants in the management of male infertility. *Andrologia* 52, e13509 (2020).

6. Niwa, T., et al. Estrogen receptor activation by tobacco smoke condensate in hormonal therapy-resistant breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 165, 448-457 (2017).

[↑目次に戻る](#)



小林 秀行

東邦大学医学部
泌尿器科学講座

男性不妊症とAI

男性不妊症の原因の約80%は原因不明であり、多くは造精機能障害に起因する。不妊症の原因の約50%は男性側にあるため、治療介入をすることで妊娠率の向上に寄与することが分かっている。これまでに筆者は、男性不妊症に対する新規の検査や治療に結び付くようなテーマを常に考え研究を行ってきた。

筆者は2019年頃よりAIに興味を持ち、男性不妊症の研究に関連することができないかと考え研究を開始した。まだこの時は、生成AIも存在せずAI研究が盛んになる少し前だったと記憶している。2020年から流行した新型コロナウイルス感染症の影響で手術件数が減少し、組織検体を用いた研究が思うようにできず、幸いにもAI研究に専念することができた。その結果、我々は世界に先駆け、無精子症患者の精巣組織の病理標本の画像(7,115枚)を用いて、精巣内の精子への分化を評価するJohnsen scoreをAIで判断するモデルを開発し、正診率は82.6%であった(Ito Y and Kobayashi H. et al. Sci Rep, 2021)。

その後は、画像予測からデータ予測のAI研究にシフトした。男性不妊症の中でも最も重篤な非閉塞性無精子症は、術前に精子回収を予測する因子はなく、実際に顕微鏡下精巣内精子採取術(micro TESE)を行ってみないと精子採取ができるかどうか分からない。しかし、精子採取率は約30%台と低く、術前に精子採取の予測ができるかどうかは課題となっている。我々は、非閉塞性無精子症患者430症例のデータを用いてmicro TESEの術前精子回収AI予測モデルを開発し、正診率は72.46%であった(Kobayashi H. et al. Andrologia, 2023)。現在は、事前にこのAIモデルを用いて手術前に精子回収の予測を行いmicro TESEに臨んでいる。

この研究と平行して、男性不妊症の新スクリーニング法を模索していた。精液検査は男性不妊症の必須検査であるが、採精室や、精液検査を行うための装置が揃った不妊専門施設でしか行うことができない。また多くの男性にとって射精という行為が恥辱的で精液検査のハードルを上げており、潜在的な男性不妊症患者が多く存在することが問題となっている。

そのため、精液検査を行わずに血液検査でAIにより男性不妊症のリスク判定ができないかどうか検討を重ねてきた。具体的には、精液検査と血清ホルモン検査を行った3,662例から年齢、LH、FSH、PRL、総テストステロン、E2、T/E2および精液検査の正常下限値である総運動精子数を超えているか否かをAI予測分析モデルに学習させ、男性不妊症リスク判定モデルを作成し、正診率は約74%であった(Kobayashi H. et al. Sci

Rep, 2024)。論文発表の直後より、世界中での反響は非常に大きく Web 上のソーシャルメディアやニュースサイトの反応を基に学術論文の影響度を評価するオルトメトリクス(Altmetrics)は、1400 を超えた。通常、Altmetrics は 10 ポイントを超えれば高い印象であると言われている。今回、世界中の 180 を超えるメディアで紹介されたため、Altmetrics は驚異的な 1400 という数値を叩き出した。研究者であれば自分が面白いと思って始めた研究が、こうして他人からも評価されるのは非常に嬉しいものであり、社会が必要とする研究であることを実感できる。

現在、ソフト開発を行っている株式会社クリアタクトと共同で、血液検査から男性不妊症のリスク判定を行うソフト開発を行っており、ちょうど試作品が完成した所である。具体的な操作方法は、LH、FSH、PRL、総テストステロン、E2 の 5 つのホルモン数値を入力すると、瞬時に AI で男性不妊症のリスクをパーセントで表示してくれるものとなっている。

将来、男性不妊症のスクリーニングは AI により血液検査で行うという世界に変わっていくかも知れない。

[↑目次に戻る](#)

学術集会

報告



辻村 晃

順天堂大学医学部

附属浦安病院

泌尿器科 教授

日本アンドロロジー学会 第43回学術大会(東京都)の報告

2024年6月8日～9日に、東京で日本アンドロロジー学会 第43回学術大会および第34回精子形成・精巣毒性研究会を開催いたしました。今回の学会テーマは「男性学を思いっきり満喫する」とし、2日間にわたり238名の方々にご参加いただきました。

アンドロロジーには、少子化問題と直結する生殖機能の問題（男性不妊症）、更年期以降の課題であるLOH症候群、アンドロゲンが関与する前立腺疾患、近年増加が顕著な性機能障害、さらに小児期におけるアンドロゲン分泌異常に起因する諸問題など、さまざまな領域が含まれます。参加された先生方とともに、これらのテーマについて熱い議論を交わすことができたと感じております。

特別講演では、北海道大学生殖発生生物学分野の黒岩麻里先生にご登壇いただき、Y染色体の消失過程や新しい性決定の仕組みについてお話しいただきました。参加された先生方からも非常に好評を博しました。また、招請講演では、フリーアナウンサーの羽鳥慎一さんに医療とは異なる視点から男性学についてご講演いただき、笑いの絶えない楽しい時間となりました。

さらに、サテライトシンポジウムには、長年この分野を牽引してこられたタイのApichat Kongkanand先生、Sompol Permpongkosol先生、そして韓国のHyun Jun Park先生をお招きし、最新の話題をご提供いただきました。一般演題には81題もの応募があり、ポスターセッションでは例年通り、参加者が飲み物を片手に活発な議論と交流を行っておいりました。

今回の学術大会開催に際し、多大なるご支援とご協力をいただいた教室出身の先生方、医療連携でお世話になっている先生方、協賛企業の皆様に深く感謝申し上げます。また、ご参加いただいた先生方に心より御礼申し上げます。



[↑ 目次に戻る](#)