

第7回泌尿器抗加齢医学研究会

会 期：2015年12月13日（日）10：00～17：00

会 場：梅田スカイビルスペース 36L（梅田）

単 位：日本抗加齢医学会認定単位（受験・更新用）5単位

参加費：泌尿器抗加齢医学研究会 会員参加費 8,000円

泌尿器抗加齢医学研究会 非会員参加費 13,000円

10：00～10：10 開会挨拶

10：10～11：25 （75分）

セッション1『機能的食品とアンチエイジング』

座長：森下 竜一（大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学）

1. 機能的食品の前立腺癌予防におけるエビデンス

演者（20分）：井手 久満（帝京大学医学部泌尿器科）

前立腺がんは世界で毎年約100万人の新患が生じており、日本においても、1995年と比較し、2020年には約5.9倍になると予測され、全がん種の中で最も増加率が高い。その理由として、高年齢化、食生活の欧米化、前立腺特異抗原（Prostate specific antigen: PSA）による早期血清診断が可能になったことがあげられる。前立腺がん発症のリスクは環境因子や遺伝的要因の関与が強く、前立腺癌の約4分の1に家族歴がある。また、人種が同じでもアメリカ移住者では前立腺がんの罹患率が高いことから、ライフスタイルと前立腺がんには密接な関係が示唆されている。食生活の改善や運動により、前立腺の発がんのみならず、再発や進行を遅らせることができる。前立腺肥大症、勃起不全（Erectile dysfunction: ED）、前立腺がんは加齢とともに増加する泌尿器疾患であり、これら疾患の予防に関するライフスタイルと機能的食品の可能性に関して最近の知見をご紹介します。

2. 黄杞茶の膀胱機能改善効果について

演者（20分）：松本 成史（旭川医科大学腎泌尿器外科学講座）

「黄杞」は中国南部広東省に自生するクルミ科の常緑木で、有用成分としてフラボノイドを5%以上も含み、植物としては卓越した含有量である。その抽出成分は抗酸化作用、活性酸素消去作用、抗アレルギー作用、脂質過酸化抑制作用、癌予防作用、血清脂質低下作用等、様々な生理活性を持つことが知られている。

下部尿路機能障害は、血流障害に代表される酸化ストレス障害により引き起こされることはよく知られており、抗酸化作用等を有する物質が下部尿路機能低下抑制やその機能改善に寄与する効果を有する可能性が指摘されている。黄杞抽出物の膀胱保護作用については、下部尿路閉塞モデルでの効果が報告されている（J Urol, 2002）。われわれは膀胱虚血・再灌流（I/R）モデルを用いて、膀胱虚血・再灌流障害における膀胱機能に対する黄杞抽出物の作用について検討したところ、黄杞抽出物は膀胱虚血・再灌流障害により引き起こされる膀胱

機能低下を抑制した。黄杞抽出物には膀胱機能改善に寄与する可能性が示唆された。

3. 前立腺肥大症に対するノコギリヤシとピクノジェノールの効果の検討

演者 (20分) : 八木 宏 (獨協医科大学越谷病院泌尿器科)

【目的】ヤシ果実抽出エキスであるノコギリヤシの下部尿路症状 (LUTS) 及び性機能改善効果が報告されている。一方、松樹皮エキスであるピクノジェノールに高い抗酸化能と性機能改善効果が報告され、LUTS に対する効果も期待できる。今回、ノコギリヤシを対照としたピクノジェノールの LUTS 改善効果を検討したので報告する。

【対象と方法】2013年6月から2014年12月までに当科を受診、性機能に満足していない55歳以上、国際前立腺症状スコア (IPSS) 8~19点、推定前立腺重量20~40gの男性40例を対象とした。無作為にノコギリヤシ160mg群20例とピクノジェノール60mg群20例に割り付け、治療前後にIPSS、過活動膀胱症状質問表 (OABSS)、ED問診票 (IIEF5)、QOL問診票 (ICIQ-SF)、排尿機能検査 (UFM)、尿中8OHdGを比較した。

【結果】ノコギリヤシはIPSS、QOLが有意に改善、一方ピクノジェノールはIPSS、QOL、OABSS、IIEF5を有意に改善した。両薬剤ともに重篤な副作用は認めなかった。【結論】少数例、短期間の検討ながらノコギリヤシ、ピクノジェノールの下部尿路症状の改善効果が示唆された。

4. 質疑応答 (15分)

11:25~12:05 (講演30分、質疑応答10分)

特別講演『日本料理の神秘と可能性』

座長: 堀江 重郎 (順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学)

演者: 徳岡 邦夫 (京都吉兆)

現在、日本料理は世界からも注目されており、健康と美容に良いこと、見た目にも美しいことから神秘の料理といわれている。日本食が健康に良いとされているのは、欧米に比べて油分が少ないからだと考えられている。では、なぜ日本人は油分が少なくても満足することが出来るのだろうか?それは、日本人が昔から好んで食べている、「うま味」が大きく関係している。食事とは、人が生き続けるために必要不可欠なものだ。体が欲している食べ物や食べた時に満足感がある物は、その中に含まれる成分を必要としているからである。

うま味に含まれる成分、それを摂取した時の口内レセプターと脳内の動き、食が活力に変わる働きを説明する。また、これだけ日本食が注目されているにも関わらず、食に関しての詳しい成分分析が実施されている機関が少ない。日本食の成分分析によって、未来の人類がどのように変わるのか、皆様と考えていきたい。

休憩 (5分)

12:10~13:00 (50分)

ランチョンセミナー『BPH/LUTS ~PDE5阻害薬への期待~』

座長：辻村 晃（順天堂大学医学部附属浦安病院泌尿器科）

演者：永井 敦（川崎医科大学泌尿器科学）

日本において PDE5 阻害薬（PDE5i）は勃起障害、肺動脈性肺高血圧症および前立腺肥大症（BPH）に適用がある。BPH に伴う排尿障害に認可された PDE5i がタダラフィルであり、通常 5mg を連日投与する。タダラフィルは排尿症状の改善のみならず蓄尿症状にも有効であり、過活動膀胱（OAB）を伴う BPH、すなわち male LUTS（下部尿路症状）に有用である。過活動膀胱診療ガイドライン第 2 版には、BPH+OAB には 5mg の単独使用が推奨グレード B と明記されている。

また PDE5i のポテンシャルとしては、記憶力を改善させたり、テストステロン値を上昇させたりする作用が報告されている他、血管のアンチエイジングにも効果が認められている。実際、我々の研究においても、BPH 患者へのタダラフィル 5mg の連日投与において、4 週間で有意に下部尿路症状のみならず血管拡張反応も改善し、実年齢と血管年齢の差が投与前より 4.8 歳縮小している。PDE5i は男性にとってアンチエイジングに有用であり、ますます期待される薬剤であると考えられる。

休憩（5分）

13：05～13：55（50分）

セッション 2 『糖尿病のアンチエイジング』

座長：大家 基嗣（慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室）

1. 糖質制限食と SGLT2 阻害薬

演者（20分）：山田 悟（北里大学北里研究所病院糖尿病センター）

糖尿病やメタボリックシンドロームは糖化や酸化ストレスにより全身を加齢させる病気であるとの概念があり（J Clin Invest 2014, 124, 1887-1888）（Aging Dis 2015, 6, 109-120）、糖尿病治療とはそれすなわちアンチエイジング法であるとも言える。

糖尿病治療食として、かつては一律にエネルギー制限、脂質制限が適切と考えられていた。しかし、その有効性や安全性に疑念が突きつけられ（Diabetes Care 2014, 37, 2822-2829）

（JAMA 2015, 313, 2421-2422）、替わりに注目されるのが糖質制限食である（Diabetes Care 2013, 36, 3821-3842）（Lancet 2014, 383, 1999-2007）。糖質制限食は、欧米では血糖、血圧、脂質、体重に対して有効であることが示されており（Obes Rev 2012, 13, 1048-1066）、日本人糖尿病患者でも糖質制限食は有効であることを我々は確認している（Intern Med 2014, 53, 13-19）。

薬物療法として、糖質制限食同様の効果が期待できるのが SGLT2 阻害薬である。既存のデータでは SGLT2 阻害薬に血糖、体重、脂質、血圧改善の効果が認められている。しかし、脱水、尿路・性器感染症、皮膚症状といった問題点が指摘されている。私たち臨床医は、慎重に処方をし、この期待感の高い薬剤を大切に安全に育てていくべきであろう。

2. 糖尿病から腎臓を護る～たんぱく質摂取が鍵

演者（20分）：古家 大祐（金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学）

糖尿病腎症に対する治療は、末期腎不全への進展ならびに心血管疾患発症の抑制を目指して、血糖・血圧・脂質管理を中心とした包括的治療を行うことである。特に、食事療法は治療の基本であるが、腎症の病期に応じた食事療法を選択する必要がある。腎症前期～早期腎症期では、血糖コントロールならびに適正な体重を維持するためにバランスの良いカロリー制限を中心とした食事療法を行う。顕性腎症期からは、0.8-1.0g/標準体重(kg)/日のたんぱく質を、GFR<45ml/分/1.73m² から 0.6-0.8g/標準体重(kg)/日と、さらに厳格なたんぱく質制限を考慮することが推奨されている。しかし、たんぱく質制限の糖尿病腎症に対する臨床的エビデンスは十分ではなく、また、たんぱく質制限の腎保護効果に対する分子機序も十分には明らかにされていない。したがって、糖尿病腎症に対する食事療法としてのたんぱく質制限は、その画一的な指導は不適切であり、個々の年齢・栄養状態・アドヒアランス・心血管病のリスクなどを考慮して行う必要がある。

我々はこれまでに、Wistar fatty (fa/fa)² 型糖尿病/肥満ラットを用いて、糖尿病腎症に対する食事療法の腎保護効果とその機序に関する検討を行ってきた。腎症早期からのカロリー制限は、血糖・体重コントロールのみならず、糖尿病腎に対して Sirt1 の活性化を介した抗炎症、さらに糖尿病腎で低下するオートファジー機能を回復することで腎保護効果を発揮する可能性があることを報告した。さらに病期の進行した同 2 型糖尿病/肥満ラットの腎症に対するたんぱく質制限は、糖尿病腎における mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex1) の活性化に起因するオートファジー機能の低下を回復することにより糖尿病腎の近位尿細管細胞にみられる異常ミトコンドリア (断片化・膨化) の蓄積とアポトーシスを抑制することで腎障害を改善することも見出した。

本セッションでは、糖尿病から腎臓を護る鍵がたんぱく質摂取量であることを基礎研究の結果を基盤に考えたい。

3. 質疑応答 (10分)

休憩 (10分)

14:05~15:20 (75分)

セッション3 『アンチエイジング 2016』

座長：大山 力 (弘前大学医学部泌尿器科学講座)

1. メディアが注目するアンチエイジング研究～最近の話題から

演者 (20分)：西沢 邦浩 (日経 BP 社「日経ヘルス」)

8月現在まででも、2015年になって発表されたアンチエイジング関連研究は百花斉放だ。食に関しては、間歇的な断食様の食事でも老化抑制作用が得られるとするヒトのパイロット試験結果が出たり 1)、昨年「腸内菌叢を悪化させる可能性がある」と話題になった人工甘味料について新たに、ホルモン分泌が促されず満腹感が得られない 2)、砂糖以上に 2 型糖尿病リスクが上がる 3) といった興味深い報告が続いたりしている。また WHI の解析で高 GI 食が閉経女性の鬱リスクを高めるという結果が出ているのも気になるところだ 4)。

食以外の分野では、sedentaryの死亡リスク・入院リスクを統合的に解析したシステマティックレビューが登場 5)。サーカディアンリズムと腸内菌叢の相関が明らかにされつつあり 6)、また睡眠障害が海馬の機能を低下させる 7) といった睡眠研究も急速に進展するなど、この分野には注目研究が多い。意外なところでは、これまで「見た目とアンチエイジング」の分野であり注目されてこなかった空気汚染が老化に大きな影響を及ぼすとする報告も増えてきた 8)。

「最近の話題」という内容のため、会期直前まで取り上げる話題を選定することになるが、明日につながる研究を見落とさないようにしたいと考えている。

リファレンス

- 1) Longo V,et al: Cell Metab. 2015 Jul 7;22(1):86-99.
- 2) Dus M.et al: Neuron. 2015 Jul 1;87(1):139-51.
- 3) Imamura F.et al: BMJ. 2015 Jul 21;351:h3576.
- 4) Gangwisch JE.et al: Am J Clin Nutr. 2015 Aug;102(2):454-63.
- 5) Biswas A.et al: Ann Intern Med. 2015 Jan 20;162(2):123-32.
- 6) Leone V.et al: Cell Host Microbe. 2015 May 13;17(5):681-9.
- 7) Mander BA.et al: Nat Neurosci. 2015 Jul;18(7):1051-7.
- 8) Roberts WE: J Drugs Dermatol. 2015 Apr;14(4):337-41.

2. メタボエイジングとイムノエイジング (免疫老化)

演者 (20分) : 新村 健 (兵庫医科大学内科学総合診療科)

日本は世界有数の長寿国であるが、今後、健康寿命の延伸が重要な課題として残されている。健康長寿達成のためには、老化過程に積極的に介入し、老化を制御可能な要因へと変えていく必要がある。老化の基本的な機序に関しては、様々な仮説が提唱されているが、その中で注目すべき仮説として、炎症老化 (inflammaging) 学説がある。実際、加齢に伴い燻り型の慢性炎症が多く組織で観察される。この炎症老化には加齢に伴う免疫機能の変化、すなわちイムノエイジング (免疫老化) が深く関わっている。

一方、寿命や老化を主にエネルギー代謝の側面から解明していこうという考えが、メタボエイジング仮説である。その中核的役割を担うシグナル機構は、インスリン/IGF-1系シグナルとサーチュインである。近年、炎症とインスリン抵抗性、サーチュインと免疫系細胞との関係が明らかにされてきた。そこで本講演では、老化、炎症、代謝の関連に関する文献的考察と、我々が取り組んでいる研究から得た最新の知見を紹介したい。

3. 腸内環境の制御による新たな健康維持基盤技術の創出

演者 (20分) : 福田 真嗣 (慶應義塾大学先端生命科学研究所)

ヒトの腸管内には多種多様な共生細菌群が生息しており、これら腸内細菌叢は宿主腸管細胞群と相互作用することで、複雑な腸内生態系、すなわち「腸内エコシステム」を形成している。腸内エコシステムは通常は異種細胞間の絶妙なバランスの元に恒常性を維持している

が、その恒常性が破綻してしまうと、炎症性腸疾患や大腸癌などの腸そのものの疾患に加えて、自己免疫疾患や代謝疾患といった全身性の疾患に繋がることが知られている。われわれはこれまでに、腸内細菌叢の遺伝子地図と代謝動態に着目したメタボロゲノミクスを基盤とする統合オミクス解析技術を構築し、腸内細菌叢から産生される酢酸や酪酸などの短鎖脂肪酸が、腸管上皮細胞のバリア機能を高めて腸管感染症を予防することや、免疫応答を抑制する制御性 T 細胞の分化を促すことで、大腸炎を抑制できることを明らかにした。本発表では、科学的根拠に基づく食習慣の改善や適切なサプリメントの開発・摂取方法など、腸内エコシステムの適切な修飾による新たな健康維持や疾患予防・治療方法の創出について議論したい。

4. 質疑応答 (15分)

休憩 (10分)

15 : 30~16 : 20 (50分)

セッション4 『精子力の最先端』

座長：岡田 弘 (獨協医科大学越谷病院泌尿器科)

1. 生殖細胞と体細胞の性が異なると・・・

演者 (20分) : 田中 実 (基礎生物学研究所生殖遺伝学研究室)

生殖巣は卵や精子となる生殖細胞と、それを取り囲み卵巣や精巣を形作る体細胞からなる。脊椎動物では、Y染色体上の性決定遺伝子が体細胞の一種である支持細胞で発現するとその生殖巣は精巣となり、精子にも卵にもなれるように分化してきた生殖細胞も体細胞からのシグナルを受け精子形成を行なう。しかしながらこの精子形成が、体細胞側からのシグナルを段階的に受けて進行するのか、それとも最初に生殖細胞の性決定が行われてから進行していくのか、まったく不明であった。我々はメダカを用いて、生殖幹細胞には性決定の分子機構が存在することを初めて証明した。そして体細胞の性を雌にしたままで生殖幹細胞から生じる生殖細胞を雄にすると、卵巣が形成され、第二性徴をまたずに多量の精子が作られることを見出した。また卵巣中で形成された精子は任性のある精子であることも明らかとなった。このことは雄に決定された生殖細胞は、雄の体細胞の環境を必要とせずに精子を形成できることを示している。

参考文献

Science (2015) 349, 328-331.

雑誌「科学」岩波書店 2014年7月号 p.764

細胞工学 2013年2月号特集号「性決定分化の制御システム」監修

日本生殖内分泌学雑誌 2012年 17, pp.49-51.

Science (2010) 328, 1561-1563.

2. 精巣組織片の長期培養と精子形成

演者 (20分) : 小川 毅彦 (横浜市立大学生命医科学研究科プロテオーム科学)

精子形成の全過程はマウスで 35 日間、ヒトでは 74 日間という長期間に及び、様々な精巣内細胞間のコミュニケーションが重要であると知られている。それ故私たちは *in vitro* において精子形成を再現するためには、精巣組織片を一塊として培養する方が有利と考え、器官培養法を用いて研究を行っている。

器官培養法の基本は 1960 年代に確立された気層液層境界部培養法であり、現在でも主としてこの方法が用いられている。私たちはアガロースゲル上に精巣組織片を乗せて、培養液には血清代替物を用いることで、マウス精子形成が完遂できることを示した。産生された精子を顕微授精することで産仔も得られた。

しかしながら現在の方法では、精子産生の効率や持続期間は生体内でのそれには遥かに及ばない。さらなる培養法の改良を目指し、マイクロ流体システムを導入した。マイクロ流体システムは半導体技術から発展し、PDMS（シリコン素材）を材料に用いることで細胞培養等の医学・生物学分野への応用がひろがっている。私たちは、精巣組織培養用のマイクロ流体デバイスを設計し、その中でマウス精子形成を効率良く誘導し、長期間維持することに成功した。今後、さらに *in vivo* 環境に近似した培養法が開発できると期待する。

3. 質疑応答 (10 分)

16 : 20 ~ 16 : 50 (講演 25 分、質疑応答 5 分)

講演『運動の予防医学』

座長：増田 均 (がん研究会有明病院泌尿器科)

演者：森谷 敏夫 (京都大学大学院人間・環境学研究科)

慢性的な身体不活動病が、メタボリックシンドロームに総称されるような肥満症、糖尿病、高血圧症、脂質異常症などの「死の四重奏」と密接な関係にあることは良く知られている。高齢者や整形外科的疾患で身体的不活動が強いられる患者にも同様な退化的適応が予想される。筋トレーニングは、収縮している筋群の主なエネルギーとしてのグルコースの取り込み・利用を促進し、末梢でのインスリン抵抗性を緩和する。現在では、インスリンと筋収縮活動は独立した生理学的メカニズムでグルコースの輸送を担っていると考えられている。この講演では、加齢にともなう心臓循環系機能低下、サルコペニア (加齢性筋肉減少症)、糖尿病発症のメカニズムや筋トレーニングの予防医学的効果を述べる。最後に、最近特に注目を浴びている運動トレーニングが脳に及ぼす影響について、運動中に増加する脳由来神経栄養因子 (神経可塑性、神経栄養伝達、及び脳神経細胞保護の多岐にわたる機能を持つ) を中心に認知症と絡めて述べる。

16 : 50 ~ 17 : 00 閉会挨拶