

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20097

研究課題名(和文) エストロゲン受容体 からみた非細菌性慢性前立腺炎の病態解明

研究課題名(英文) Clarification of non bacterial chronic prostatitis from the point of view of estrogen receptor beta

研究代表者

溝口 晋輔 (MIZOGUCHI, SHINSUKE)

大分大学・医学部・医員

研究者番号：70751733

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：ホルマリン誘発性前立腺炎モデルラットを用いて、前立腺肥大症の治療薬として応用されているデュタステリドの前立腺の炎症と、過活動膀胱症状に対する効果を検討した。ホルマリン誘発性前立腺炎モデルラットはコントロールと比較し、前立腺組織の炎症所見と頻尿を呈した。一方でデュタステリドを4週間連日経口投与した前立腺モデルラットは、プラセボ群と比較し、前立腺組織の炎症は軽度にとどまり、排尿間隔も有意に延長していた。さらにデュタステリド投与群の前立腺において、エストロゲンレセプター の発現が有意に増大していた。デュタステリドはエストロゲン受容体 を介して、前立腺において抗炎症作用のあることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effect of dutasteride on prostatic inflammation and bladder symptoms using a rat model of nonbacterial prostatitis. Voiding interval were significantly decreased in rats with prostatitis (Placebo group; PG) compared to control rats (Control group; CG), but not significantly different between CG and rats with dutasteride therapy (Treatment group; TG). mRNA expression of ER β , IL1B and IL18 were significantly increased in rats compared to CG rats, but not significantly different between CG and TG rats. On the other hand, mRNA expression level of ER α was significantly decreased in PG rats compared to CG rats, but not significantly different between CG and TG rats. Dutasteride improved not only prostatic inflammation but also bladder overactivity associated with the increased ER α expression. Therefore, dutasteride might be effective via ER α for the treatment of nonbacterial prostatic inflammation.

研究分野：排尿機能障害

キーワード：デュタステリド エストロゲンレセプター 炎症

1. 研究開始当初の背景

エストロゲン受容体 (ER) にはエストロゲン受容体 α (ER α) およびエストロゲン受容体 β (ER β) の2つのサブタイプが存在する。ER α と ER β は、DNA 結合ドメインの相同性が高いこと、リガンド結合ドメイン内の主要なアミノ酸が保持されていること、お互いにヘテロダイマーを形成することなど、共通点を持つが、異なった組織分布を示し、異なる遺伝子を制御する。多くの研究により、正常な組織に比べ、乳癌、卵巣癌、大腸癌など多くの癌組織で ER β 発現が消失あるいは減弱し、ER α /ER β 発現比の変化が癌の進展に関与することが報告され、ER β の抗癌作用が注目されている。ER β は抗炎症作用を持つため、中枢神経系の炎症疾患において新規治療のターゲットとして有望視されている。一方、前立腺組織においても ER β は、抗炎症作用に働くことがこれまでに報告されている。しかしながら、非細菌性慢性前立腺に対し ER β リガンドを応用した治療法に関する報告はない。近年前立腺非細菌性慢性前立腺炎の患者は大変多いが、治療法の選択肢が非常に少ないのが現状であり、新規治療法の開発が求められている。

ER β リガンドとして、エストロン (E1)、エストラジオール (E2) およびエストリオール (E3) の3つがあるが、中でも生体における生理活性は E2 が最も高いとされる。本研究で使用するデュタステリドは、前立腺肥大症治療薬として開発された薬剤である。5 α 還元酵素活性を抑制するため、テストステロンから活性型アンドロゲンであるジヒドロテストステロンへの変換がブロックされる。このためテストステロンの血中濃度は増加するが、それに伴いテストステロンからエストラジオール (E2) への変換も増加する。つまり、デュタステリド内服によって ER β リガンドである血中 E2 の濃度が増加し、前立腺の炎症に対する抗炎症作用へ働くと考えられる。

2. 研究の目的

(1) 非細菌性前立腺炎モデルラットを用いて、現在前立腺肥大症の治療薬として用いられているデュタステリドの、前立腺に対する抗炎症作用と膀胱症状に対する効果を明らかにする。

(2) 前立腺に対する炎症惹起と、デュタステリド投与に関連した、前立腺におけるエストロゲンレセプターの発現変化を解析し、デュタステリドの効果発現に対するエストロゲンレセプターの関わりを明らかにする。

3. 研究の方法

8週齢雄 SD ラットを Control group (CG n=5) と非細菌性前立腺炎モデル群に分け、前立腺炎モデルはさらに Placebo group 群 (PG n=5)、Treatment group (TG n=5) 群とし、3群に分けた。非細菌性前立腺炎は前立腺腹葉に5%

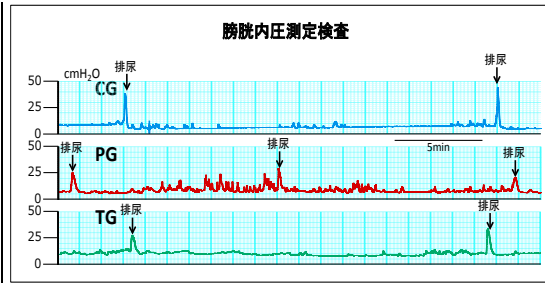


図1 膀胱内圧測定検査
CGと比較して、前立腺炎モデルに溶媒のみ投与したPGは明らかな排尿間隔の延長を認める。デュタステリドを投与したTGではPGと比較し排尿間隔は延長していた。

ホルマリン 50 μ l を注入して作成した。これに対し前立腺腹葉に生食注入を行った群をCGとした。モデル作製2日前よりTGに対し、デュタステリド (0.5mg/kg/day) の連日経口投与を開始し、PGには溶媒投与のみとした。モデル作成後4週後に覚醒下に膀胱内圧測定を行い、各群の排尿機能を評価した。膀胱内圧測定のための、膀胱瘻造設は膀胱内圧測定2日前に行った。膀胱内圧測定検査終了後、前立腺組織採取を行い、前立腺組織での ER α 、ER β 、IL1 β 、IL18 の mRNA 発現量を検討した。さらに前立腺の組織学的評価を行うために HE 染色を行い、前立腺組織における ER β の発現を免疫染色で評価した。

4. 研究成果

(1) 膀胱内圧測定の結果、PGにおいてCGと比較すると、排尿間隔は有意に短縮していた。デュタステリドを投与したTGにおける排尿間隔は、PGと比較し有意に延長していた (図1)。前立腺炎モデルの膀胱症状に対するデュタステリドの効果が確認された。

(2) RT-qPCR では前立腺における ER α 、IL1 β 、IL18 mRNA 発現量はPGにおいてCGと比較し有意に増大していた。さらに ER β の発現量はPGにおいてCGと比較し有意に低下していた。

これに対しTGの前立腺における ER α 、IL1 β 、IL18 mRNA 発現量はPGと比較し有意に低

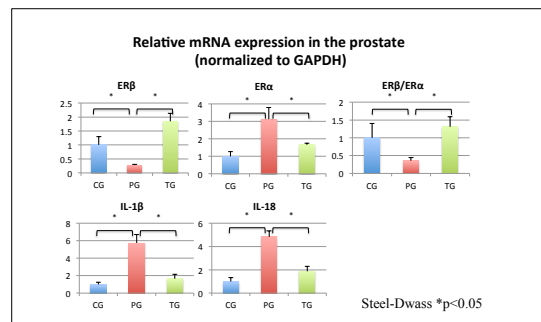


図2 RT-qPCR
PGの前立腺におけるER α 、IL1 β 、IL18のmRNA発現量はCGと比較して有意に増大し、ER β は低下していた。これらの変化はデュタステリド投与によって、改善した。

下していたのに対し、ER β の発現は有意に増大していた (図2)。前立腺炎惹起とともに、ER β の発現の低下がみられたが、デュタステリド投与により、ER β の発現が復元し炎症の改善効果を認めた。デュタステリド投与により、抗炎症作用をもつ ER β の発現が復元し、

炎症性サイトカインの産生抑制につながったのではないかと考えられた。

(3) 前立腺の HE 染色による検討では、PG 群で CG と比較し、腺上皮の萎縮、変形と、間質への炎症性細胞の浸潤を認めたが、デュタステリドを投与した TG では、炎症性の変化は軽度であった (図 3)。デュタステリド投与による炎症改善効果は組織学的にも確認された。

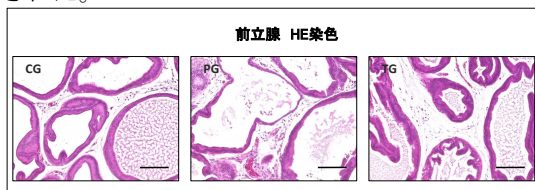


図3 前立腺 HE染色
PGの前立腺の腺上皮は萎縮、変形がみられ、間質には炎症性細胞の浸潤を認めた。デュタステリドを投与したTGでは、炎症性変化は軽度にとどまっていた。— : 100 μ m

(4) 前立腺の ER β に対する免疫染色では、いずれの群でも前立腺腺上皮に ER β 染色像の局在を認めた。特に PG では、萎縮した腺上皮においては、ER β の染色強度は低下していた (図 4)。各群において、ER β の局在の変化はみられなかったが、炎症性変化を伴う前立腺腺上皮では、ER β の発現は低下していたと考えられた。

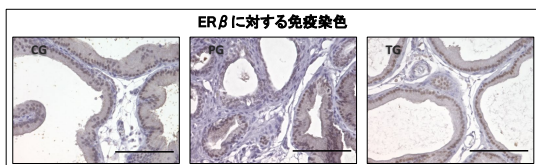


図4 ER β に対する免疫染色
前立腺においてER β の染色像は腺上皮の核に局在が認められた。PGの前立腺において萎縮した腺上皮ではER β の染色強度は、正常な腺上皮に比較し低下していた。— : 100 μ m

(5) ER β アゴニストを用いた他の研究でも、炎症惹起による ER β の発現低下がみられ、ER β 刺激によって、ER β の発現が増強されることが報告されている。本研究では、デュタステリド投与により、前立腺の炎症の改善と ER β の発現増強がみられた。これらの結果からデュタステリドは前立腺において抗炎症作用をもつことが明らかになったが、その作用機序に ER β を介する可能性があることが示唆された。

前立腺における炎症は、非細菌性慢性前立腺炎のみならず、前立腺肥大症における下部尿路症状の発症と進展に関連することが指摘されている。そのためデュタステリドは、前立腺の炎症が関連する慢性前立腺炎や前立腺肥大症に効果のある可能性が示された。本研究ではデュタステリドにより ER β が刺激された結果抗炎症作用を発揮したのではないかと考えている。その詳細な機序は不明であるが、デュタステリド投与による前立腺における COX2 を介した ER β のリガンドの増加が報告されている。今後デュタステリド投与による COX2 の発現変化の解析をさらにすすめたい。またデュタステリドはすでに臨床応用されている薬剤のため、今後前立腺肥大

症患者に対する前立腺生検や前立腺切除術で得られる前立腺組織検体を用いた検討を予定している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 3 件)

① 溝口 晋輔、森 健一、吉村 直樹、三股 浩光

ラット慢性非細菌性前立腺炎モデルにおけるエストロゲン受容体 β を介したデュタステリドによる炎症改善効果

第23回 日本排尿機能学会 2016年12月6日~8日 東京国際フォーラム 東京都 千代田区

② Shinsuke Mizoguchi, Kenichi Mori, Naoki yoshimura, Hiromitsu Mimata
INVOLVEMENT OF INCREASED EXPRESSION OF ESTROGEN RECEPTOR B IN THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF DUTASTERIDE IN A RAT MODEL OF NON-BACTERIAL PROSTATIC INFLAMMATION

ICS 2016 (国際尿禁制学会) 2016年9月13日~16日 東京国際フォーラム 東京 千代田区

③ Shinsuke Mizoguchi, Kenichi Mori, Naoki yoshimura, Hiromitsu Mimata
Effects of dutasteride on prostatic inflammation mediated by estrogen receptor β in a rat model of nonbacterial prostatitis

AUA2017 (米国泌尿器科学会) 2016年5月6日~10日 サンディエゴ (米国)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

溝口 晋輔 (MIZOGUCHI Shinsuke)

大分大学・医学部・医員

研究者番号：70751733

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()