

令和 3 年 5 月 30 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16702

研究課題名（和文）次世代シーケンサーを用いた病原体侵入に起因する前立腺肥大症発症機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of developmental mechanism for benign prostatic hyperplasia by pathogen invasion using next-generation sequencing

研究代表者

本田 瑠璃子 (Honda, Ruriko)

福島県立医科大学・医学部・助手

研究者番号：80813138

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）： ヒト前立腺組織を用いて、PCR及びシーケンスによるゲノム解析を行ない、前立腺肥大症に関連する菌種の同定を行なった。PCRの結果、数種類の細菌とクラミジアを検出することができた。さらに、シーケンスにより菌種の同定を試みた結果、尿中、前立腺組織検体中にStreptococcus属とクラミジア・トラコマティスが認められた。これらの菌種の有無と、各種臨床的パラメータ（前立腺体積、下部尿路症状スコア）との解析を行なった。その結果、尿中の特定微生物の存在と排尿機能悪化、前立腺組織中の特定微生物の存在を蓄尿機能・蓄尿症状の悪化に有意な関連が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果は、前立腺肥大症の増殖過程に、前立腺組織内の特定の病原体の存在が関与し、臨床的な下部尿路症状の増悪にも関与することを明らかにした。この成果は、世界で初めての報告であり、独創性に秀でた研究結果であると考えられる。更なる解析が進めば、新規治療標的の同定につながる可能性を秘めている。

研究成果の概要（英文）： Genome analysis by PCR and sequencing was performed using human prostate tissue to identify bacterial species associated with benign prostatic hyperplasia. The results of PCR showed that several bacteria and chlamydia could be detected associated with benign prostatic hyperplasia. Furthermore, the results to identify the bacterial species by sequencing revealed that Streptococcus spp. and Chlamydia trachomatis were identified in urine and prostate tissues respectively. The association between presence or absence of these bacterial species and clinical parameters (prostate volume, lower urinary tract symptom score) were analyzed. As a result, it was found that the presence of specific microorganisms in urine was significantly associated with the deterioration of voiding function, and the presence of specific microorganisms in prostate tissues was significantly associated with the deterioration of storage function and symptoms.

研究分野：前立腺肥大症

キーワード：前立腺肥大症 クラミジア シーケンサー

## 1. 研究開始当初の背景

前立腺肥大症 (BPH) の発症・増殖過程における炎症反応の関与が報告されている。炎症は、微生物感染や創傷などによる急性炎症と、生活習慣病や加齢に伴う性ホルモンの環境の変化などの非感染性炎症疾患における慢性炎症がある。最近では、慢性細菌性前立腺炎と BPH の関連を指摘する報告も散見されており、前立腺への病原体侵入による炎症反応が BPH 増殖過程において重要な役割を担っている可能性が考えられているが、その詳細な機序はわかっていない。そこで BPH の発症及び増殖過程において、前立腺の炎症反応を惹起する微生物を同定し、微生物感染による BPH 発症機序の解明を目的として、本研究を立案した。

## 2. 研究の目的

本研究では、BPH の発症・増殖過程において、炎症反応を引き起こす微生物を同定する。また、その同定した微生物による炎症反応が前立腺増殖を引き起こす機序を詳細に解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### 研究 1. 次世代シーケンサーによるヒト前立腺組織内の病原体の同定：

経会陰式前立腺生検によって得られたヒト前立腺組織を用いて、次世代シーケンサー解析を行うことで前立腺組織内の微生物の同定を行う。

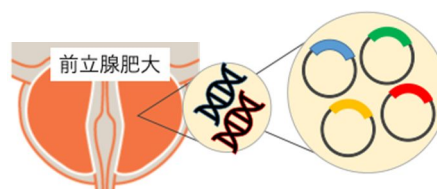
### 研究 2. 尿中もしくは前立腺組織内の同定微生物の有無と BPH 患者の臨床パラメータとの比較：

研究 1 で同定した感染源となり得る病原体の有無と、BPH 患者における、前立腺体積や、下部尿路症状スコア (IPSS, OABSS, QOL スコア) などの臨床パラメータとの関連を解析する。

### 研究 1: 次世代シーケンサーによるヒト前立腺組織内の病原体の同定

経会陰式前立腺生検を行った患者のうち悪性が除外された患者を対象とした。経会陰式前立腺針生検を施行する前に前立腺推定体積・下部尿路機能の評価 (尿流測定・残尿測定)・症状質問表 (IPSS, OABSS) の記載を行った。経会陰式前立腺針生検を施行する際に、本研究のための組織を採取する。本研究では前立腺体積 30ml 以上を BPH と定義し、BPH 群と non-BPH 群の 2 群に分けた。次世代シーケンサーによる解析を用いて採取した前立腺組織内の微生物の同定を行う (図 1)。同時に採取した尿検体についても、同様の解析を行った。次世代シーケンサーにより単一菌種に同定できなかった場合は、コロニー PCR を用いて検体内に存在する微生物を同定した。この PCR 産物を用いてさらにシーケンスすることで検体内に存在する微生物の塩基配列を同定することができる。

【図 1】



前立腺組織からメタゲノムを抽出し  
ライブラリーを構築して解析する。

### 研究 2. 尿中もしくは前立腺組織内の同定微生物の有無と BPH 患者の臨床パラメータとの比較

研究 1 で同定された同定微生物の有無により、それぞれ対象症例を 2 群に分けた。その 2 群間の間で、前立腺体積や、下部尿路症状スコア (IPSS, OABSS, QOL スコア) などの臨床パラメータの解析をおこなった。

## 4. 研究成果

今までに、登録患者 101 人に対して、経会陰式前立腺生検を施行し、悪性なしと診断された症例は 54 人であった。その 54 人を前立腺体積により BPH 群 (35 人) \ non-BPH 群 (19 人) の 2 群に分けた。これらの症例に対して、前立腺組織検体、尿検体についてそれぞれシーケンス解析をおこなった。その結果、前立腺組織内には Chlamydia trachomatis、各種 Streptococcus 属が同定された。一方、尿中にも、各種 Streptococcus 属が同定された。続いて、これら同定された菌種の有無と臨床的パラメータを解析した結果、前立腺組織内の Chlamydia trachomatis の存在は、尿意切迫感、切迫性尿失禁の症状と、また各種 Streptococcus 属の存在は、1 回排尿量の症状悪化と有意に関連していた。さらに尿中の各種 Streptococcus 属の存在は、残尿量及び尿勢低下の悪化と有意に関連していた。また、これら菌種の存在を示す患者では、前立腺組織の炎症の活性化が確認された。

以上の結果より、前立腺組織または尿中の特定微生物の存在とそれによる炎症の悪化が、前立腺肥大症における下部尿路症状や下部尿路機能の悪化に関与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------