

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18094

研究課題名（和文）エストロゲンレセプターからみた前立腺肥大症の病態解明と新規治療法の開発

研究課題名（英文）The role of estrogen receptor in development of benign prostatic hyperplasia

研究代表者

溝口 晋輔（MIZOGUCHI, Shinsuke）

大分大学・医学部・客員研究員

研究者番号：70751733

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：肥満患者では脂肪細胞の増加に関連して血中エストロゲン濃度が上昇しており、前立腺肥大症の発症にエストロゲンレセプターの関与が示唆される。高脂肪食によるラット肥満モデルを用いて、前立腺組織の重量変化、GPER（G Protein Coupled Estrogen Receptor）、TGF $\beta$ 、IL1 $\beta$  のmRNA発現量変化について解析した。コントロールと比較してGPER、IL1 $\beta$ 、TGF $\beta$  のmRNA発現量は、肥満モデル群で有意に発現亢進していたが、G15（GPER antagonist）投与群では、発現減少傾向を認めた。GPER活性化前立腺肥大症の発症に関連する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺肥大症は明らかな加齢性疾患であり、罹患率も高く、QoLへの影響もあり、高度高齢化社会を迎える我が国においても克服すべき疾患である。一方でその病態生理は明らかではなく、長期的な薬物療法や手術療法が必要となる症例も存在する。本研究は、肥満患者における前立腺肥大症の発症にGPERが関与している可能性をしめした。前立腺肥大症の発症にはストレスや慢性炎症など複合的な要因が関与していることが想定されている。エストロゲンレセプターの一つであるGPERは前立腺肥大症の発症に関連している可能性があり、前立腺肥大症の新たな病態生理の解明と、新規治療薬の開発の基盤となりうる。

研究成果の概要（英文）：Estrogen, which is increased in obese patients, is considered to be one of the key factors in development of BPH and G protein-coupled estrogen receptor (GPER) has been reported to be implicated in symptomatic BPH. To elucidate a role of GPER signaling in development of BPH, we evaluated changes in prostatic weight and inflammatory profiles in the prostate by GPER inhibition using high fat diet induced obesity rat model. HFD showed significantly increased body weight, visceral fat and prostatic weight as well as significant upregulation of gene expressions in GPER, IL1 $\beta$ , TGF $\beta$  compared to ND. In contrast, HFD treated by G15 demonstrated significantly decreased prostatic weight in association with downregulation of IL1 $\beta$ , TGF $\beta$  compared to HFD with placebo. These results suggest GPER signaling has an important role in development of BPH in obese patients. Therefore, GPER inhibition could be an therapeutic target of BPH with metabolic syndrome.

研究分野：泌尿器科

キーワード：前立腺肥大症 エストロゲンレセプター 慢性炎症 肥満 線維化

### 1. 研究開始当初の背景

前立腺肥大症における下部尿路症状は生活の質の低下に直結するといわれているが、その病態生理はいまだに明らかにされていない。近年、内臓脂肪型肥満を特徴とするメタボリック症候群と前立腺肥大症との関連が注目されており、メタボリック症候群を有する患者において、前立腺重量の増大と下部尿路症状の有病率の増加が指摘されている (*Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):560-70)。メタボリック症候群では、酸化ストレスの亢進に伴う前立腺組織の炎症や、脂肪細胞の増加に伴う血中エストロゲン濃度の増加を引き起こし、これが前立腺組織における持続的な炎症と細胞増殖を引き起こすことが想定されているものの、その詳細は未だ明らかにされていない (*BJU Int.* 2015 Jan;115(1):24-31)。研究代表者らはこれまでに食餌誘発性肥満モデルラットの前立腺組織において、エストロゲンレセプター (ER) のサブタイプである GPER (G protein-coupled estrogen receptor) の遺伝子発現がコントロール群と比較し著明に亢進していることを確認している。したがってメタボリック症候群を背景とする前立腺肥大症の発症には、GPER が関連していることが想定される。

### 2. 研究の目的

食餌誘発性肥満モデルラットを用いて、前立腺肥大症の発症における GPER の役割を明らかにする。具体的には、GPER 阻害薬を用いて、肥満に関連する前立腺肥大症における組織炎症に対する効果を明らかにする。

### 3. 研究の方法

8週齢雄性 Wistar ラットを用いて、通常食群 (Normal Diet; ND 群 n=5)、高脂肪食群 (High Fat Diet; HFD 群 n=5) にわけた。HFD 群には、高脂肪食 (総カロリーに対する脂肪含有量 32%) を与え、ND 群には通常食餌を与え、8週間飼育した後に代謝ケージに移し、排尿モニタリングシステムを用いて、1日排尿回数、排尿間隔、1回排尿量を測定した。別に ND 群 (n=5)、HFD 群 (n=5)、HFD 群に G15 (GPER antagonist) を投与した G15 群 (n=5) を準備し、8週間飼育の後、2週間連日 G15 (100 µg/kg/day) またはプラセボを投与した後に前立腺を採取した。採取した前立腺組織を用いて、G protein coupled estrogen receptor (GPER)、IL1、TGF の mRNA 発現量を比較検討した。またヘマキシリン・エオジン染色、マッソン・トリクローム染色を用いて、前立腺組織の形態と線維化について評価した。

### 4. 研究成果

#### (1) 食餌誘発性肥満モデルラットにおける排尿行動の変化

通常食餌群 (ND) と比較すると、高脂肪食群 (HFD) の排尿回数に有意な変化はなかったが、1回排尿量は HFD 群で有意に減少していた (図 1)。つまり、高脂肪食群では有意に機能的膀胱容量が減少していることが示された。

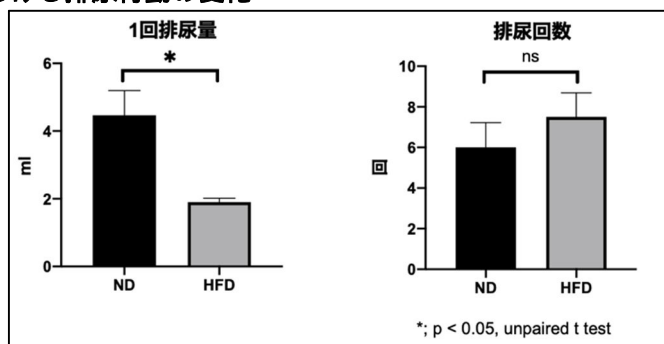


図1 代謝ケージを用いた排尿モニタリングによる1回排尿量と夜間排尿回数  
排尿回数はHFDとND群で有意な差は見られなかったが、平均1回排尿量はHFD群ではND群と比較すると有意に減少していた。つまり、排尿回数に変化はないが、1回排尿量の減少からHFD群では機能的膀胱容量が低下していることが示された。

#### (2) 肥満モデルラットにおける体重、内臓脂肪、前立腺重量の変化と、GPER antagonist 投与による効果

ND 群と比較すると HFD 群では、有意な体重増加を示し、内臓脂肪の明らかな増加も伴っていた。このことから、食餌誘発性肥満モデルラットは、メタボリック症候群に関連する中心性肥満を呈することが示された。また前立腺重量は、ND と比較し、HFD で有意に増大しており、前立腺肥大も見られることが示唆された。

G15 群では、体重、内臓脂肪は HFD 群と有意な変化がなかった一方で、前立腺重量は減少がみられた。

### (3)各群における前立腺組織のヘマトキシリン・エオジン染色

HFD 群では、ND 群と比較すると前立腺間質と前立腺腺管内への炎症細胞の浸潤を認め、前立腺腺管には萎縮性変化がみられた。G15 群では、前立腺間質に同様に炎症細胞の浸潤を認めるものの、HFD ほどの著しい変化ではなかった。

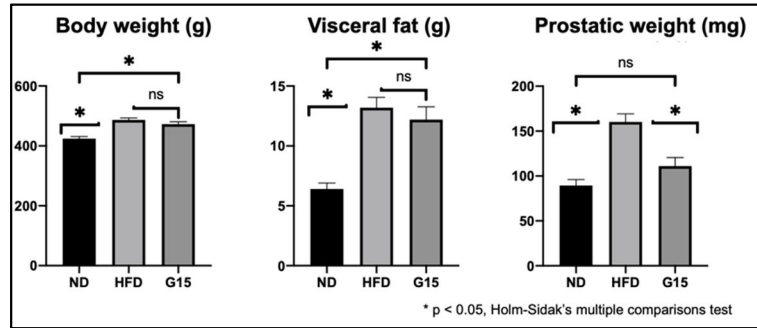


図2 各群の体重 (Body weight)、内臓脂肪 (Visceral fat)、前立腺重量 (Prostatic weight) の比較検討  
HFD群およびG15群ではND群より有意に体重と内臓脂肪増加がみられたが、HFD群とG15群に有意差はなかった。つまり食餌誘発性肥満モデルラットは中心性肥満を呈していた。前立腺側葉の重量はHFD群でND群と比較し有意な増大が見られたが、G15群では有意差は見られなかった。

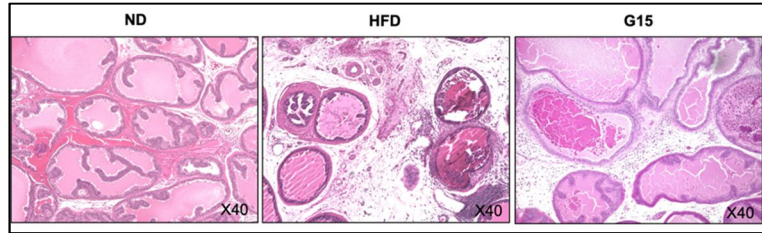


図3 各群の前立腺組織のヘマトキシリン・エオジン染色  
ND群と比較して、HFD群では前立腺間質および腺管内腔への炎症細胞の浸潤を認め、腺管組織の萎縮を認めた。G15群でも同様に炎症細胞の浸潤を認めるが、HFDほど顕著ではなかった。

### (4)各群における前立腺組織のマッソン・トリクローム染色

HFD 群では、拡大した前立腺間質に炎症細胞浸潤とともに、コラーゲンの増成を認めた。G15 群では、ND と比較するとコラーゲン増成を認めるが、HFD 群と比較すると線維化は軽度であった。

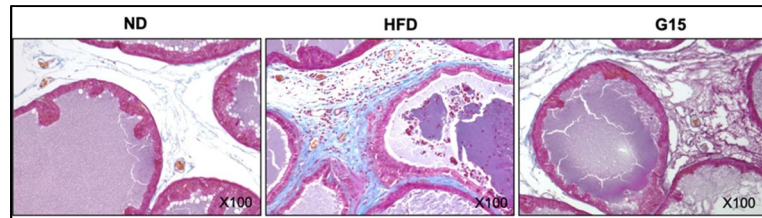


図4 各群の前立腺組織のマッソン・トリクローム染色  
ND群と比較して、HFD群では前立腺間質におけるコラーゲン増成が明らかであった。G15群では間質のスペースはND群と比較して目立つものの、線維化は抑制されていた。

### (5)肥満モデルラットの前立腺組織における GPER、IL1、TGF の mRNA 発現変化と、G15 投与による効果

肥満モデルラットの前立腺組織では、ND 群と比較すると GPER とともに IL1 と TGF の遺伝子発現の有意な亢進がみられた。G15 群では、HFD 群と比較すると、GPER の発現変化は有意ではなかったが、IL1 と TGF の発現は有意に減少していた。

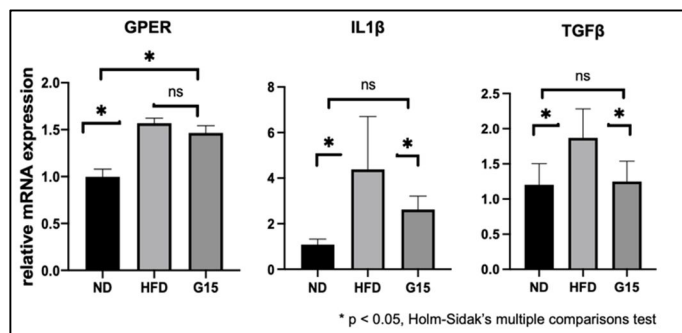


図5 各群の前立腺組織における GPER、IL1β、TGFβ の mRNA 発現解析  
ND群と比較して、HFD群ではGPERのmRNA発現が有意に亢進していたが、G15群とHFD群で有意差はなかった。IL1β、TGFβの発現はHFD群で亢進していたが、G15群ではHFD群と比較し、抑制されていた。

以上から、食餌誘発性肥満モデルラットでは、膀胱容量の低下を伴う前立腺肥大を呈しており、GPER の発現亢進とともに、IL1、TGF の発現亢進を伴う組織学的炎症と線維化を認めた。この変化は、GPER 阻害薬である G15 投与によって改善されることから、肥満の関連する前立腺肥大症の発症には、GPER の関連するシグナル伝達経路の活性化が関与していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 溝口晋輔
2. 発表標題 食餌誘発性肥満モデルラットにおけるGPERを介した前立腺肥大の改善効果
3. 学会等名 第28回日本排尿機能学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinsuke Mizoguchi
2. 発表標題 Involvement of autophagic dysregulation in prostatic enlargement with chronic inflammation in high fat diet induced obesity rat model
3. 学会等名 ICS2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 溝口 晋輔
2. 発表標題 食餌誘発性肥満モデルラットにおける慢性前立腺炎症とSQSTM1/p62の発現解析
3. 学会等名 第27回排尿機能学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 溝口晋輔
2. 発表標題 The role of GPER signaling in development of prostatic enlargement in high fat diet induced obesity rat model
3. 学会等名 AUA2022 (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

〔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
---------	---------