

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09344

研究課題名（和文）前立腺細菌叢に着目した前立腺肥大症発症メカニズムの解明と個別化医療への応用

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanisms underlying the onset of benign prostatic hyperplasia focusing on the prostate microbiome and application to personalized medicine

研究代表者

竹澤 健太郎（Takezawa, Kentaro）

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：90648015

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）：本研究では前立腺細菌叢と前立腺肥大症（BPH）の関連を明らかにし、BPHの発症メカニズム解明と個別化医療への応用を目指した。まずFISH法を用いることでヒトの前立腺腺管内に多数の細菌が存在することを見出した。次に前立腺組織の細菌叢をBPH患者と健常者と比較し、BPH患者では健常者と比較し前立腺細菌叢の多様性が低下していることを明らかにした。さらに、細菌構成の比較からBPH患者の前立腺細菌叢にはBurkholderia属およびBurkholderiaceae科の細菌が多く含まれることも明らかにした。以上から前立腺細菌叢がBPHの発症や進展に何らかの機序で寄与してい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

【学術的意義】前立腺細菌叢に着目し、前立腺肥大症の予防法や治療法の開発を目指した研究です。前立腺肥大症の患者さんの前立腺細菌叢に特徴があることを明らかにし、前立腺細菌叢が前立腺肥大症の治療ターゲットとなる可能性を明らかにしました。

【社会的意義】前立腺肥大症は中高年男性に広く見られる疾患で、頻尿や尿勢低下などの症状を引き起こします。本研究成果は、前立腺肥大症の予防法や新たな薬物治療の開発に繋がり、前立腺肥大症患者さんの生活の質を向上させることが期待されます。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to elucidate the relationship between the prostate microbiome and benign prostatic hyperplasia (BPH) and explore its application to personalized medicine. First, using fluorescence in situ hybridization, we discovered the presence of numerous bacteria within the human prostate glandular ducts. Next, we compared the bacterial flora in prostate tissue between BPH patients and healthy individuals, revealing a reduced diversity of the prostate microbiome in BPH cases. Furthermore, our comparative analysis of bacterial composition highlighted an increased abundance of Burkholderia genus and Burkholderiaceae family bacteria in the prostate microbiome of BPH patients. Based on these findings, it is suggested that the prostate microbiome may play a role in the onset and progression of BPH.

研究分野：排尿障害

キーワード：前立腺肥大症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

次世代シーケンサーの登場により生体内の様々な部位で細菌叢の存在が明らかとなった。次世代シーケンサーを用いた前立腺マッサージ液の解析では、前立腺マッサージ液中に多数の細菌が存在することが明らかとなり、前立腺細菌叢の存在が示唆された (Prostate, 2020)。応募者は予備実験において実際にヒトの前立腺腺管内に多数の細菌が存在することを発見した (図1)。これらの細菌は前立腺で細菌叢を形成していると考えられる。応募者は、この前立腺細菌叢が前立腺肥大症 (BPH) の発症や進行、治療反応性に関与しているのではないかと考えた。

BPH の発症・進行メカニズムは未だによく分かっておらず、BPH の予防法や根治療法は確立されていない。BPH の予防法、根治療法の確立には BPH の発症・進行メカニズムの解明が不可欠である。応募者は前立腺腺管内の多数の細菌、すなわち前立腺細菌叢と BPH の関連に注目し、BPH 患者と健常者の前立腺マッサージ液中の細菌叢を比較した。その結果、BPH 患者と健常者で前立腺マッサージ液中の細菌叢が異なっていることを見出した (図2)。応募者はこれらの新しい知見に基づき前立腺細菌叢が前立腺の炎症や増殖に関与し、BPH の発症や進行、治療反応性に重要な役割を果たしているとの仮説を立て、この仮説を検証するために本研究を計画した。

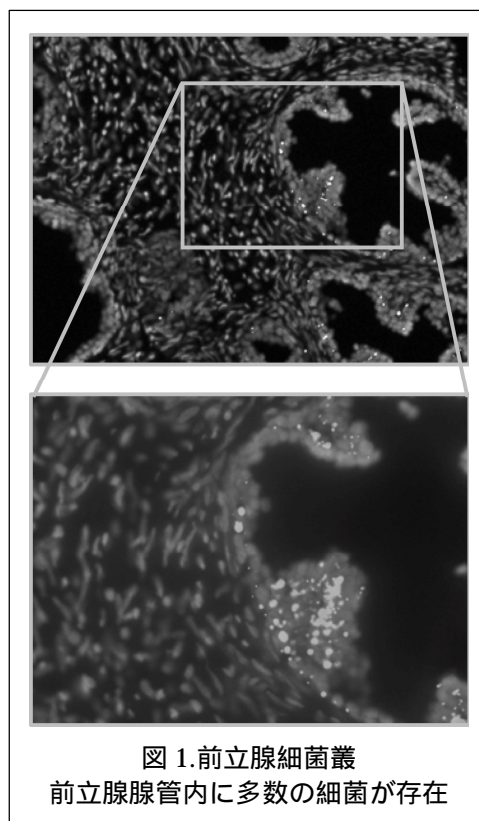


図1.前立腺細菌叢  
前立腺腺管内に多数の細菌が存在

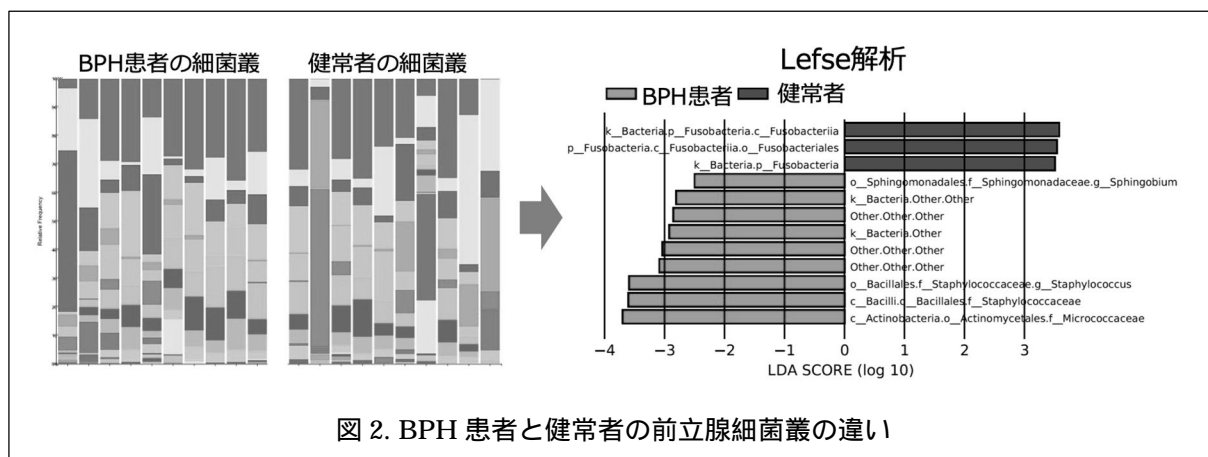


図2. BPH 患者と健常者の前立腺細菌叢の違い

### 2. 研究の目的

本研究の目的は前立腺細菌叢が BPH の発症や進行、治療反応性の違いに与える影響と、そのメカニズムを明らかにすることであった。これらのメカニズムを解明することで将来的に BPH の予防法や新規治療法、さらにはオーダーメイド治療を確立することを目指した。

BPH の発症メカニズムを解明し、予防法を確立することができれば超高齢社会をむかえた我が国にもたらす恩恵は計り知れない。

### 3. 研究の方法

#### (1) 前立腺組織の細菌叢と尿の細菌叢の比較

前立腺肥大症や前立腺癌で前立腺を摘出した患者を対象とし、同一患者から前立腺組織と尿を採取した。16S rRNA メタゲノム解析を行い、前立腺組織の細菌叢と尿の細菌叢を比較した。

#### (2) BPH 患者の前立腺組織細菌叢の特徴の解明

手術で採取した前立腺組織を使用した。術前の画像検査で前立腺体積 30mL であった前立腺腫大群と前立腺体積 <30mL であった前立腺非腫大群の前立腺細菌叢を比較した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 前立腺組織の細菌叢と尿の細菌叢の比較

症例数は 15 例であった。前立腺組織の細菌構成と尿の細菌構成は図 3A の通りであった。PCoA 解析の結果、前立腺組織の細菌叢と尿の細菌叢は異なっていることが分かった ( $P = 0.006$ ) (図 3B)。以上から、前立腺には独自の細菌叢が存在することが示された。

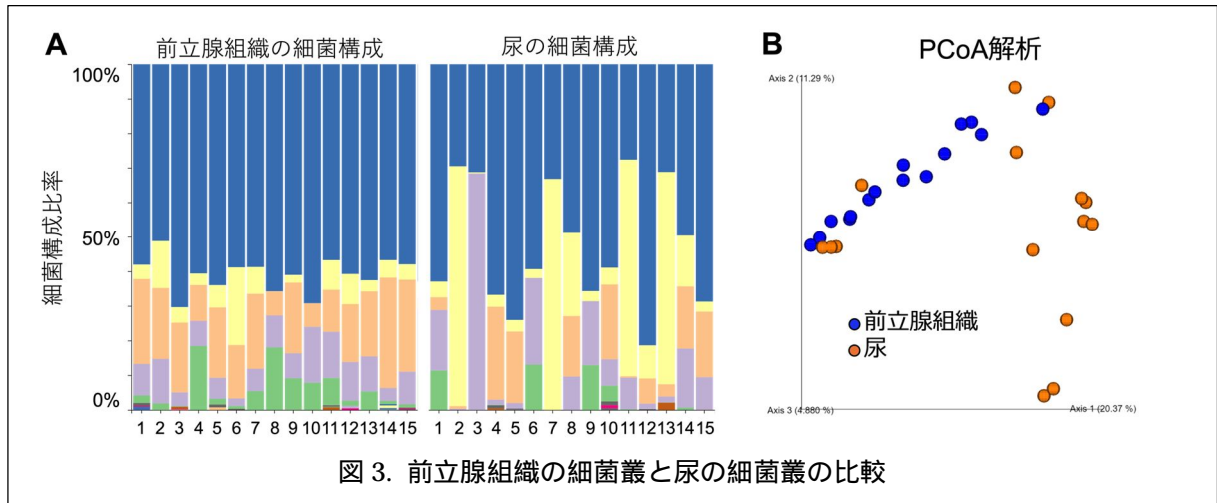


図 3. 前立腺組織の細菌叢と尿の細菌叢の比較

##### (2) BPH 患者の前立腺組織細菌叢の特徴の解明

前立腺腫大群 34 例、前立腺非腫大群 13 例の前立腺細菌叢を比較した。

まず、細菌叢の多様性を比較したところ、前立腺腫大群では非腫大群と比較し種の豊富さの指標である Chao1 index が有意に低値であることが分かった (図 4)。このことから、前立腺腫大群では前立腺細菌叢を構成する菌種が少ないこと示唆された。次に、細菌構成を Linear discriminant analysis effect size (LEfSe) 解析で比較したところ、前立腺腫大群では Burkholderia 属および Burkholderiaceae 科が多いことが分かった。一方、非腫大群では Caulobacterales 目や Cryocola 属が多いことが分かった (図 5)。

以上から、前立腺細菌叢の異常が BPH の発症、進行に関与する可能性が示唆された。

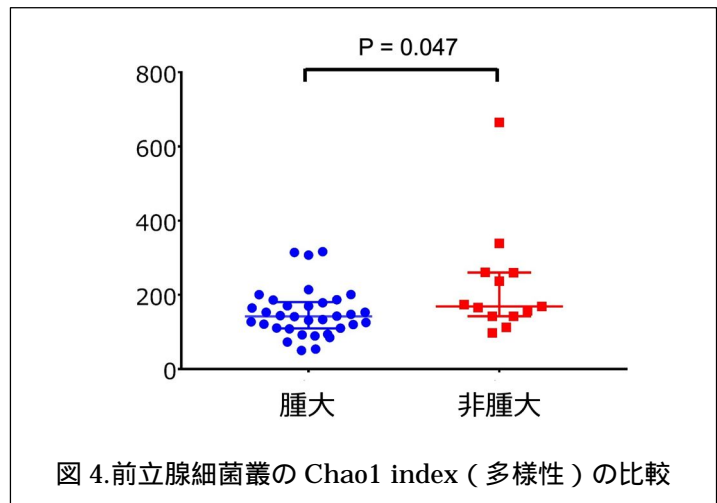


図 4. 前立腺細菌叢の Chao1 index (多様性) の比較

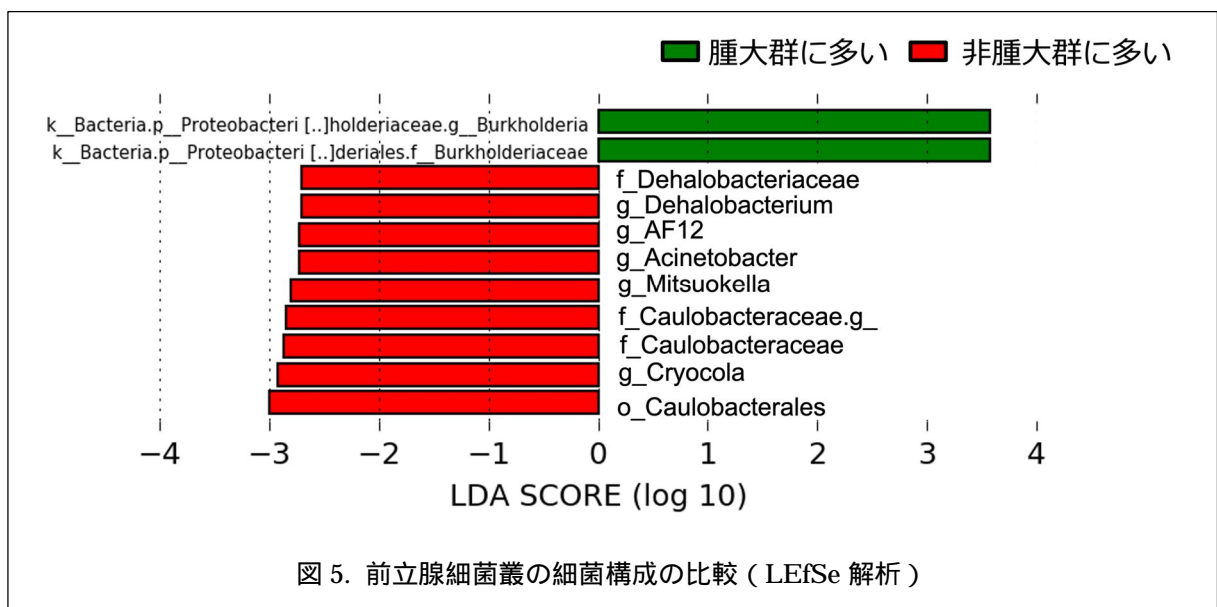


図 5. 前立腺細菌叢の細菌構成の比較 (LEfSe 解析)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okada Koichi, Takezawa Kentaro, Tsujimura Go, Imanaka Takahiro, Kuribayashi Sohei, Ueda Norichika, Hatano Koji, Fukuhara Shinichiro, Kiuchi Hiroshi, Fujita Kazutoshi, Motooka Daisuke, Nakamura Shota, Koyama Yoshihisa, Shimada Shoichi, Nonomura Norio	4. 巻 12
2. 論文標題 Localization and potential role of prostate microbiota	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 1048319
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcimb.2022.1048319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔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
研究分担者	島田 昌一  (Shimada Shoichi)  (20216063)	大阪大学・大学院医学系研究科・教授   (14401)	
研究分担者	福原 慎一郎  (Fukuhara Shinichiro)  (20609870)	大阪大学・大学院医学系研究科・准教授   (14401)	
研究分担者	小山 佳久  (Koyama Yoshihisa)  (40397667)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教   (14401)	
研究分担者	木内 寛  (Kiuchi Hiroshi)  (70403053)	大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教員   (14401)	

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
---------	---------