

令和 6 年 9 月 20 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16825

研究課題名（和文）NGFとTrkAとの結合阻害からみた慢性前立腺炎/骨盤痛症候群の新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of therapeutic adaptation for blockade of NGF/TrkA binding-targeting therapy of CP/CPPS

研究代表者

五十嵐 太郎（Igarashi, Taro）

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：70724730

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

## 研究成果の概要（和文）：[研究成果]

本研究では、非細菌性前立腺炎モデルラットを用いて、NGFとTrkAの結合を阻害した際の治療効果を検討した。その結果、治療群では無排尿性膀胱収縮（NVC）および膀胱と前立腺におけるNGFのmRNA発現量が対照群に比べて有意に低下し、Sham群と同程度まで改善した。また、対照群で増加していたL6-S1 DRGにおけるTrkAのmRNA発現量は、治療群では正常化した。これにより、TrkAの結合が非細菌性前立腺炎の膀胱刺激症状の治療標的となり得ることが示唆された。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究は、非細菌性前立腺炎の発症メカニズムにおけるNGFとTrkAの結合の重要性を明らかにし、その阻害が症状軽減に有効であることを示した。これにより、TrkA阻害薬が新たな治療法として有望であることが確認された。学術的意義として、前立腺炎の治療標的としてNGF-TrkA経路の具体的なメカニズムが解明された。社会的意義として、効果的な治療法が確立されれば、前立腺炎患者の生活の質向上に寄与する可能性がある。研究成果は、新しい治療法の開発に向けた基盤を提供し、医療現場での応用が期待される。本研究は、前立腺炎の治療法を革新し、患者の症状を効果的に緩和する可能性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：Non-bacterial prostatitis, characterized by frequent urination and pain during urination, lacks clear pathogenesis and treatments. This study investigated the therapeutic effects of inhibiting the NGF-TrkA binding in a rat model of the condition. Male rats were divided into Sham, Control, and Treatment groups, with non-bacterial prostatic inflammation induced by injecting 5% formalin into the prostate. The treatment group received the TrkA inhibitor AR786. Results showed that the Treatment group had significantly reduced non-voiding bladder contractions and NGF mRNA expression in the bladder and prostate, comparable to the Sham group. TrkA mRNA expression in the L6-S1 DRG was also normalized. The findings suggest that NGF-TrkA interaction is crucial in non-bacterial prostatic inflammation and that inhibiting this pathway can effectively reduce symptoms. This research highlights the potential of TrkA inhibitors as a promising treatment for non-bacterial prostatic inflammation.

研究分野：排尿障害

キーワード：前立腺炎 非細菌性前立腺炎 慢性前立腺炎 膀胱刺激症状 排尿筋過活動 骨盤内クロストーク TrkA NGF

## 1. 研究開始当初の背景

非細菌性前立腺炎は、頻尿や排尿時の痛みなど、日常生活に大きな影響を与えるさまざまな症状を引き起こす疾患である。しかしながら、その発症機序については依然として明確には解明されておらず、効果的な治療法も現在のところ十分には確立されていない。この疾患に関する既存の研究では、nerve growth factor (NGF) とその高親和性受容体である Tropyomyosin receptor kinase A (TrkA) が、特に L6-S1 後根神経節 (dorsal root ganglion: DRG) において過剰に発現することが示されている。これにより、NGF と TrkA の相互作用が、非細菌性前立腺炎やその関連症状における重要な要因である可能性が示唆されている。本研究は、この背景を踏まえ、NGF と TrkA の結合を阻害することによって、非細菌性前立腺炎に伴う膀胱過敏症状の改善効果を詳細に検討することを目的としている。

## 2. 研究の目的

本研究の主たる目的は、非細菌性前立腺炎モデルラットを用いて、NGF と TrkA の結合を選択的に阻害することによって、膀胱過敏症状の治療効果を実証することである。具体的には、TrkA 阻害薬が膀胱や前立腺における神経因性因子の発現にどのような影響を与え、それに伴って症状を緩和するメカニズムを解明することを目指す。この研究は、膀胱刺激症状の新たな治療標的を見出すことを目標としており、将来的には非細菌性前立腺炎の治療における革新的なアプローチの提案につながると期待される。

## 3. 研究の方法

本研究では、7-8 週齢の雄 SD ラットを用いて、以下の 3 つの群に分けた実験を行った。まず、Sham 群は、非モデルラットに溶媒を投与した群であり、対照群は、非細菌性前立腺炎モデルラットに溶媒を投与した群である。治療群では、非細菌性前立腺炎モデルラットに対して選択的 TrkA 阻害薬 (AR786) を投与した。非細菌性前立腺炎モデルは、ラットの膀胱腹背側葉の両葉に 5%ホルマリンを 50  $\mu$ l ずつ注射することによって作成した。モデル作成 14 日後に、治療群には 30mg/kg の TrkA 阻害薬を 1 日 1 回、14 日間連続で経口投与した。その後、覚醒下で膀胱内圧測定を実施し、膀胱、前立腺、L6-S1 DRG を採取した。採取した組織に対しては、組織学的分析を行うとともに、リアルタイム PCR を用いて mRNA レベルの解析を実施した。

## 4. 研究成果

治療群では、無排尿性膀胱収縮 (non-voiding contraction, NVC) および膀胱と前立腺における NGF の mRNA 発現量が、対照群と比較して有意に低下し、Sham 群と同程度まで改善したことが確認された。さらに、対照群では L6-S1 DRG における TrkA の mRNA 発現量が Sham 群と比較して有意に増加していたが、治療群ではその発現量が正常化していた。これらの結果から、NGF とその高親和性受容体であ

る TrkA の結合が、非細菌性前立腺炎における膀胱刺激症状の発現に関与していることが示された。さらに、TrkA の結合を阻害することによって、これらの症状が効果的に改善される可能性があることが示唆された。このため、TrkA 阻害薬は非細菌性前立腺炎に対する新しい治療アプローチとして有望であると考えられる。

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 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tari Igarashi	4. 巻 84(21)
2. 論文標題 Effects of oral administration of nonselective Trk inhibitor on bladder overactivity in rodent models of prostaticinflammation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 1016-1024
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pros.24708	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 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Taro Igarashi
2. 発表標題 Effects of oral administration of non-selective Trk inhibitor on bladder overactivity in a rat model of prostatic inflammation
3. 学会等名 ICS 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taro Igarashi
2. 発表標題 Effects of administration of non-selective Trk-inhibitor on bladder overactivity in rat models of prostatic inflammation
3. 学会等名 UAA 2023（国際学会）
4. 発表年 2023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
---------	---------