

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16797

研究課題名(和文) 活性酸素種による前立腺肥大症の発症機構解明と新規治療薬開発の基盤構築

研究課題名(英文) Involvement of oxidative stress on prostatic hyperplasia

研究代表者

清水 翔吾 (SHIMIZU, Shogo)

高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・助教

研究者番号：90721853

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)：本研究は、前立腺血流低下に伴う前立腺肥大症発症の分子機構を活性酸素種に着目して明らかにすることを目的とした。前立腺肥大症治療薬PDE5阻害薬タダラフィルは血管拡張作用を有し、前立腺肥大症を伴う排尿障害の治療薬として用いられている。前立腺過形成モデルである自然発症高血圧ラット(SHR)に対してタダラフィルを慢性投与したところ前立腺血流量低下、前立腺重量の増大や腺上皮中心の形態変化及び過形成を改善した。また、タダラフィル慢性投与により、SHR腹側前立腺レベルでの活性酸素種及び細胞増殖因子の抑制がみられた。以上より、活性酸素種が前立腺重量増大や前立腺過形成に関与することが考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺肥大を伴う排尿障害は、畜尿障害や排出障害といった症状が発生し、生活の質を低下させることが問題となっている。しかしながら、その発症原因は十分に解明されておらず、治療法も限られている。本研究結果により、活性酸素種を抑制することで前立腺肥大症進行を抑制できる可能性が示唆された。活性酸素種は、血流低下のみならず加齢や様々な生理活性物質の変化によっても産生・誘導される。加齢や生活習慣病は前立腺肥大症の危険因子であることから、前立腺での活性酸素種を除去する薬物は前立腺肥大進行抑制に有効である可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effect of PDE5 inhibitor tadalafil on the prostate weight and prostatic tissue levels of oxidative stress in SHR. Treatment with tadalafil failed to affect the body weight and mean blood pressure in the SHR. On the other hand, treatment with tadalafil significantly and dose-dependently improved the decreased prostatic blood flow, and increased prostate weight, prostate weight/body weight ratio and tissue levels of malondialdehyde (lipid peroxidase marker), IL-6 (pro inflammatory cytokine), TGF- β 1 and bFGF (growth factor), and epithelial growth ratio in the ventral prostate of SHR. These data suggested that tadalafil could suppress prostatic hyperplasia in the SHR via restoring decreased prostatic blood flow and increased oxidative stress. Oxidative stress could influence the development of benign prostatic hyperplasia or benign prostatic enlargement.

研究分野：排尿機能学

キーワード：前立腺肥大 前立腺血流 活性酸素 前立腺過形成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前立腺肥大を伴う排尿障害は、畜尿障害や排出障害といった症状が発生し、生活の質を低下させることが問題となっている。その推定患者数は本邦において 400 万人以上と報告されている。しかしながら、その発症原因は十分に解明されておらず、治療法も限られている。近年、臨床及び疫学研究において、高血圧、糖尿病、高脂血症など動脈硬化に関与する疾患が前立腺血流量低下を惹起し、前立腺肥大症を含む排尿障害の危険因子になりうるとの報告がなされた [1]。自然発症高血圧ラット (Spontaneously hypertensive rat: SHR) は一定の週齢を超えると腹側前立腺が腺上皮を中心とした形態変化や過形成を呈し、前立腺血流量の低下が報告されている。これまで我々は、SHR モデルを用いて前立腺血流量低下が、前立腺過形成を惹起することを報告してきた [2,3]。その機序として、前立腺血流低下に伴う活性酸素産生が考えられた。活性酸素は炎症性サイトカインの誘導、細胞増殖を惹起することが報告されている [4]。

2. 研究の目的

本研究は、前立腺血流低下に伴う前立腺肥大症発症の分子機構を活性酸素種に着目して明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) PDE5 阻害薬タダラフィルは血管拡張作用を有し、前立腺肥大症を伴う排尿障害の治療薬として用いられている。12 週齢雄性 WKY ラットに対して、タダラフィル 2 or 10 mg/kg 及び vehicle (0.5%メチルセルロース溶液) をそれぞれ 6 週間連日経口投与した。ウレタン麻酔下にて前立腺血流量を測定後、前立腺を摘出し、組織重量を測定した。
- (2) 12 週齢雄性 SHR にタダラフィル 2 or 10 mg/kg 及び vehicle をそれぞれ 6 週間連日経口投与した。対象として、vehicle 処置の WKY ラットを用いた (n=8)。薬物投与後、無麻酔下での血圧測定、ウレタン麻酔下での腹側前立腺血流量測定後、前立腺を摘出し、組織重量を測定した。さらに、腹側前立腺組織中のマロンジアルデヒド (MDA: 酸化ストレスマーカー) を colorimetric assay にて、IL-6 (炎症性サイトカイン), bFGF, TGF- β 1 (細胞増殖のマーカー) を ELISA 法にて測定した。さらに、組織学的検討として HE 染色を行った。腹側前立腺の一部を恒温槽にて KCl (100 mM) による収縮とノルアドレナリン (NA) 累積投与による最大収縮力を観察した。

4. 研究成果

- (1) 前立腺血流量及び前立腺重量において、WKY+vehicle 投与群と WKY+タダラフィル投与群に統計学的有意差はみられなかった。
- (2) SHR+vehicle 投与群は WKY+vehicle 投与群と比較して、前立腺重量、体重に対する前立腺重量比 (PBR)、平均血圧及び腹側前立腺組織中の MDA, IL-6, bFGF, TGF- β 1 が高値を示し、腹側前立腺血流量は低値を示した。一方、SHR+タダラフィル投与群においては、SHR + vehicle 投与群と比較して用量依存的に SHR における前立腺重量及び PBR の低下、前立腺血流量の増加、腹側前立腺組織中の MDA, IL-6, bFGF, TGF- β 1 の有意な低下がみられた。さらに、SHR+タダラフィル投与群では、SHR+vehicle 群と比較して、腹側前立腺上皮における細胞増殖及び形態変化の抑制効果がみられた。一方、タダラフィル投与による SHR 平均血圧には有意な影響はみられなかった。KCl 及び NA 添加における腹側前立腺平滑筋収縮においては、WKY+vehicle 投与群と SHR+vehicle 投与群間において統計学的有意な差はみられなかった。以上より、タダラフィルは前立腺血流量の増加及び前立腺組織中の酸化ストレスを抑制することで、SHR における前立腺過形成を抑制する可能性が考えられた。

引用文献

[1] Madersbacher S, Sampson N, Culig Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology*. 2019;65(5):458-464.

[2] Saito M, Tsounapi P, Oikawa R, Shimizu S, Honda M, Sejima T, Kinoshita Y, Tomita S. Prostatic ischemia induces ventral prostatic hyperplasia in the SHR; possible mechanism of development of BPH. *Sci Rep*. 2014;4:3822.

[3] Shimizu S, Shimizu T, Tsounapi P, Higashi Y, Martin DT, Nakamura K, Honda M, Inoue K, Saito M. Effect of Silodosin, an Alpha1A-Adrenoceptor Antagonist, on Ventral Prostatic Hyperplasia in the Spontaneously Hypertensive Rat. *PLoS One*. 2015;10(8):e0133798.

[4] De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F, Sciarra A, Tubaro A. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol.* 2011;60(1):106-117.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shimizu S, Shimizu T, Nakamura K, Higashi Y, Saito M	4. 巻 175
2. 論文標題 Angiotensin II, a stress-related neuropeptide in the CNS, facilitates micturition reflex in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Br J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 3727-3737
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bph.14439	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu T, Shimizu S, Wada N, Takai S, Shimizu N, Higashi Y, Kadekawa K, Majima T, Saito M, Yoshimura N	4. 巻 174
2. 論文標題 Brain serotonergic nervous system is involved in bombesin-induced frequent urination through brain serotonin 5-HT7 receptors in rats	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 3072-3080
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bph.13941	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Shimizu S, Shimizu T, Nagao Y, Higashi Y, Saito M	4. 巻 38
2. 論文標題 Central angiotensin II type 1 receptor as a therapeutic target against frequent urination	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurourol Urodyn	6. 最初と最後の頁 2112-2020
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/nau.24141	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagao Y, Shimizu S, Kurabayashi A, Shimizu T, Tsuda M, Higashi Y, Fujieda M, Saito M	4. 巻 27
2. 論文標題 Effects of Sildenafil and Tadalafil on Bladder Dysfunction in Spontaneously Hypertensive Rats: Possible Role of Bladder Blood Flow	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Urol	6. 最初と最後の頁 258-265
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.14171	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Shimizu S, Shimizu T, Nakamura K, Higashi Y, Aratake T, Zou S, Hamada T, Nagao Y, Ueba Y, Yamamoto M, Honda M, Saito M
2. 発表標題 Central angiotensin II induces frequent urination through inhibition of GABAergic nervous system and stimulation of angiotensin II type 1 receptor downstream signaling in rats
3. 学会等名 International Continence Society 48th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水翔吾, 清水孝洋, 東洋一郎, 齊藤源顕
2. 発表標題 基礎 前立腺虚血と下部尿路機能障害
3. 学会等名 第25回日本排尿機能学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水翔吾, 清水孝洋, 東洋一郎, 齊藤源顕
2. 発表標題 骨盤内血流を標的とした排尿障害治療薬の有効性
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水翔吾, 清水孝洋, 東洋一郎, 劉南希, 中村久美子, 新武享朗, 濱田朋弥, 長尾佳樹, 山本雅樹, 齊藤源顕
2. 発表標題 1受容体遮断薬シロドシンによる前立腺血流量の増加を介した前立腺過形成予防効果
3. 学会等名 第17回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水翔吾, 清水孝洋, 東洋一郎, 中村久美子, 新武享朗, 濱田朋弥, 長尾佳樹, 山本雅樹, 上羽佑亮, 齊藤源頭
2. 発表標題 前立腺血流量低下に伴う前立腺過形成に対する 1受容体遮断薬シロドシンの予防効果
3. 学会等名 第10回トランスポーター研究会九州部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水翔吾, 清水孝洋, 東洋一郎, 中村久美子, 新武享朗, Zou Suo, 濱田朋弥, 長尾佳樹, 山本雅樹, 本田正史, 齊藤源頭
2. 発表標題 シクロホスファミド誘導性膀胱炎ラットの排尿筋過活動に対する選択的 1A受容体遮断薬シロドシンの効果
3. 学会等名 第24回日本排尿機能学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水翔吾, 清水孝洋, 東洋一郎, 中村久美子, 新武享朗, 濱田朋弥, 長尾佳樹, 山本雅樹, 齊藤源頭
2. 発表標題 骨盤内血流低下による前立腺肥大症の発症機構の解明・前立腺過形成モデル自然発症高血圧ラットに対する 1受容体遮断薬シロドシンの抑制効果
3. 学会等名 第53回高血圧関連疾患モデル学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shimizu S, Shmizu T, Nagao Y, Nakamura K, Kataoka T, Kmada S, Higashi Y, Aratake T, Zou S, Hamada T, Ueba Y, Yamamoto M, Saito M
2. 発表標題 Blockade of central angiotensin II type 1 receptors suppresses micturition reflex in rats
3. 学会等名 American Urological Association 113th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimizu S, Shimizu T, Nakamura K, Higashi Y, Aratake T, Zou S, Hamada T, Nagao Y, Ueba Y, Yamamoto M, Honda M, Saito M
2. 発表標題 Central angiotensin II induces frequent urination through inhibition of GABAergic nervous system and stimulation of angiotensin II type 1 receptor downstream signaling in rats.
3. 学会等名 International Continence Society 49th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究協力者	齊藤 源頭 (Saito Motoaki) (60273893)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・教授 (16401)	
研究協力者	清水 孝洋 (Shimizu Takahiro) (00363276)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・准教授 (16401)	
研究協力者	東 洋一郎 (Higashi Youichirou) (80380062)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・助教 (16401)	