様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　６ 月 １６ 日現在

機関番号：１３４０１
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2022
課題番号：１９Ｋ１８６０６

研究課題名（和文）microの解剖学的位置に注目した前立腺肥大症の炎症の病態の研究

研究課題名（英文）Study of the pathogenesis of inflammation in benign prostatic hyperplasia focusing on the anatomical location

研究代表者
稲村　聡（Inamura, So）

福井大学・学術研究院医学系部門（附属病院部）・助教

研究者番号：５０５７２４３４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,200,000円

研究成果の概要（和文）：前立腺肥大症の標本を用いて、炎症細胞の位置の評価を、客観的、定量的に行った。前立腺の組織において、リンパ球はB細胞よりもT細胞の方が有意であることが判明し、サブタイプを解析すると、ヘルパーT細胞が有意であった。間質のリンパ球の浸潤の程度が強い症例では、下部尿路閉塞が強かった。また、患者の喫煙歴、喫煙期間、禁煙期間と炎症細胞、高内皮細静脈との相関を検討したところ、喫煙歴がある患者において、禁煙期間が長いほど高内皮細静脈の割合が少ないことが分かった。また、前立腺肥大症の治療薬と炎症との関連を検討したところ、5α還元酵素阻害薬投与により、前立腺の炎症が増悪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
前立腺肥大症は中高年男性に非常に多くみられる疾患である。薬物治療、手術療法など様々な治療方法が存在するが、治療抵抗性の症例も見受けられる。前立腺肥大症の病態として、慢性炎症が重要であることは認識されてきたものの、詳細な病態は不明な点が多い。今回の研究で、前立腺の炎症の分布、比率が症状に及ぼす影響、生活習慣と薬物治療が炎症に及ぼす影響を示すことができた。当研究の成果は、前立腺肥大症に対する、より有効な治療方法、予防方法の開発に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The location of inflammatory cells was evaluated objectively and quantitatively in a specimen of benign prostatic hyperplasia. In prostate tissue, lymphocytes were found to be significantly more T-cells than B-cells, and analysis of subtypes showed that helper T-cells were significant. Patients with a stronger degree of lymphocytic infiltration of the interstitium had a stronger lower urinary tract obstruction. The correlation of inflammatory cells and high endothelial microvessels with patients' smoking history, duration of smoking, and duration of smoking cessation was also examined, and it was found that in patients with a smoking history, the longer they had been smoke-free, the lower the percentage of high endothelial microvessels. In addition, an examination of the relationship between medications for benign prostatic hyperplasia and inflammation suggested that the administration of 5-alpha reductase inhibitors may exacerbate inflammation in the prostate gland.

研究分野：泌尿器科

キーワード：前立腺肥大症　慢性炎症　下部尿路症状

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景
これまでの研究により前立腺において慢性炎症は病態の形成に重要な役割を果たすことが解明されているが、炎症細胞浸潤の程度は病理医の主観的な評価の域に留まり、また組織のサイトカインの変化のみで検討されているものがほとんどである。
我々は HEV-like vessel で炎症を定量することでより正確に炎症の程度を評価でき、さらに炎症の起こっている位置も重要な要素であることを発見した（Inamura S et al. Prostate 2017)。本研究ではOPAL 組織多重染色キットと組織切片定量解析イメージングシステムを用いることで、炎症細胞のサブセットの数、位置関係さらにサイトカインなどの炎症関連因子の定量化、位置を定量し、前立腺における病態のより正確な解析を目指す。

２．研究の目的
　本研究は、前立腺肥大症における慢性炎症を、微小環境の解剖学的位置に注目して、炎症と下部尿路症状との関係を詳細に解析するのが目的である。
前立腺肥大症に対して手術を受けた患者から前立腺組織を採取し、同時に最大 7 種類の抗体を用いて免疫染色を行う。それを組織切片定量解析イメージングシステムを使用し、微小環境の解剖学的位置を詳細に解析し、患者の下部尿路症状との関連を検討する。

３．研究の方法
（対象）福井大学医学部附属病院にて前立腺肥大症に対する手術から得られた病理検体を使用する。症例数は 100 例を予定。また、患者の臨床パラメータを手術前後で測定する。
（免疫染色）OPAL 組織多重染色キット(PerkinElmer)を使用する。染色対象は前立腺腺細胞（AE1/AE3)、T リンパ球（CD3、必要に応じて CD4 と CD8 追加)、B リンパ球（CD20)、平滑筋（αSMA)、高内皮細静脈（MECA-79)、好中球（CD16)、マクロファージ（CD163）を予定している。
（炎症の評価方法）複数の方法で行う。

①高内皮細静脈の組織内の数をカウントする。
②組織切片定量解析イメージングシステムを使用して、各炎症細胞の数を定量化する。さらに炎症細胞と前立腺腺細胞ならびに平滑筋との位置関係、距離を同様のシステムで定量する。
（臨床パラメータ）以下の項目を患者のカルテより抽出する

・主観的パラメータ：患者の自覚症状の程度を表すパラメータ
　国際前立腺症状スコア(IPSS)、過活動膀胱症状スコア(OABSS)、主要下部尿路症状スコア(CLSS)、前立腺炎症状スコア（NIH-CPSI）

・他覚的パラメータ：
患者の排尿障害の程度を客観的数値で評価する検査項目
尿流量測定、尿流動態検査、前立腺体積（超音波検査での測定)、血液検査（PSA，CRP）
これらの臨床パラメータを手術前、手術後１か月目、3 か月目、6 か月目で測定し、前立腺の炎症が下部尿路機能に及ぼす影響を判定する。

４．研究成果
免疫染色については、CD4（ヘルパーT 細胞）,CD8（細胞傷害性 T 細胞）,CD20（B 細胞）,MECA-79（高内皮細静脈）,CD34（通常の血管）,CD16（好中球）,CD163（マクロファージ）,αSMA（平滑筋)、ナイーブ細胞とエフェクター細胞の分布またはマクロファージのサブタイプ（M1、M2）について検討を行った。前立腺の組織における炎症細胞、特にリンパ球は B 細胞よりも T 細胞の方が有意であることが判明し、さらに T 細胞のサブタイプを解析すると、ヘルパーT 細胞が有意であった。
高内皮細静脈については、炎症細胞浸潤が強い症例ほど、前立腺間質内に多く認められ、リンパ球の浸潤の程度と相関を認めた。好中球、マクロファージについては本研究では、他の臨床パラメータなどとの相関を認めなかった。間質のリンパ球の浸潤の程度が強い症例では、下部尿路閉塞が強かった。
また、患者の喫煙歴、喫煙期間、禁煙期間と炎症細胞、高内皮細静脈との相関を検討したところ、喫煙歴がある患者において、禁煙期間が長いほど高内皮細静脈の割合が少ないことが分かった。

つまり、喫煙患者において、禁煙は前立腺の炎症を改善させる可能性があることが示唆された。生活習慣病、BMI などとの関連は今回は認められなかった。また、前立腺肥大症の治療薬と炎症との関連を検討したところ、5α還元酵素阻害薬投与により、前立腺の炎症が増悪する可能性が示唆された。今後の研究課題として、炎症の予防・改善に寄与する因子、治療などを追究したいと考えている。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計1件（うち招待講演　0件／うち国際学会　1件）

１．発表者名 So Inamura, Tomochika Shinagawa, Hisato Kobayashi, Manami Tsutsumiuchi, Masaya Seki, Minekatsu Taga, Masato Fukushima, Hideaki Ito, Motohiro Kobayashi, Osamu Yokoyama, Naoki Terada
２．発表標題 The extent of chronic prostatic inflammation was negatively and positively correlated with the duration of alpha-1 blockers and 5 alpha reductase inhibitors before surgical treatment
３．学会等名 AUA 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