

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592368

研究課題名(和文) 5 還元酵素阻害剤およびPDE5阻害剤がおよぼす前立腺組織への直接作用

研究課題名(英文) Direct effect of 5 alpha reductase inhibitor and PDE5 inhibitor on prostatic tissue

研究代表者

辻村 晃 (Tsujiura, Akira)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40294053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円、(間接経費) 1,290,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺肥大症(BPH)に対する第一選択である1遮断剤のみでは十分な効果を得られない場合もある。最近、5還元酵素阻害剤は1遮断剤との併用効果など高い有用性が報告されている。また、これまで勃起障害に対する治療薬とされたPDE5阻害剤もBPHによる下部尿路症状に有効とされ、平成26年中には適応拡大される見込みである。新しい薬剤であるタダラフィルとデュタステライドの前立腺組織への影響を、super-SCIDマウスモデルで検討した。両剤とも、早期から前立腺増殖を抑制することが確認された。NOやPGの関与も推測された。前立腺肥大症に対する治療効果が期待できるものである。

研究成果の概要(英文)：We evaluated histological changes in human prostate tissue caused by dutasteride and tadalafil, after establishing a xenograft model with improved severe combined immunodeficient mice. Our data showed that a proliferation index was significantly reduced and apoptosis rate were significantly increased after 2 months of dutasteride and tadalafil treatment, compared with control. These results provide a therapeutic potential of both drugs for reducing prostate volume in patients with BPH.

研究分野：泌尿器科

科研費の分科・細目：泌尿器科

キーワード：前立腺肥大症 動物モデル 5還元酵素阻害剤 PDE5阻害剤

1. 研究開始当初の背景

前立腺肥大症は前立腺腺上皮と間質組織の過形成であり、排尿障害の主要な原因である。

1 遮断剤の有用性は多数報告されているものの、一方で十分な治療効果を実感されない重度の排尿障害患者も存在する。1 遮断剤に代わる、あるいは併用可能な薬剤が望まれている。最近、頻用されるようになった5還元酵素阻害剤、デュタステライドは前立腺細胞内の5還元酵素I型・II型活性を抑え、前立腺組織内のジヒドロテストステロン濃度を低下させることで前立腺を縮小させることが知られている。ただし、その前立腺組織への影響を詳細に検討したはない。また、最近、ED治療薬PDE-5阻害剤タダラフィルが、排尿障害を改善させたとする報告が相次いでいる。現状では排尿機能障害に用いる薬剤ではないものの、前立腺組織への影響については興味深い。

2. 研究の目的

BPH に対して、最近用いられるようになった5還元酵素阻害剤や、今後用いられるであろうPDE5阻害剤のLUTS改善の作用機序は、十分解明されていない。そこでヒト臓器・組織置換マウス(super-SCID mouse)を用いて、新規のヒト前立腺肥大症 xenograft モデルを確立し、両薬剤のヒト前立腺組織への影響について検討した。

3. 研究の方法

手術で得られたBPH組織をSuper-SCIDマウスに移植し、モデルを確立する。

デュタステライドについて：ヒト前立腺組織をsuper-SCID mouseに移植して、連日デュタステライドを投与した投与群と非投与群を作成した。投与開始後2ヵ月、4ヵ月、6ヵ月目に組織を採取し、HE染色にて形態学的に評価した後、PSA、アンドロゲン受容体(AR)、Ki67、COX2、RhoA免疫組織染色およびアポトーシスの解析を行った。タダラフィルについて：同様に連日タダラフィルを投与した投与群と非投与群を作成した。同様の染色に加え、eNOS発現についても解析した。

(大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会承認)

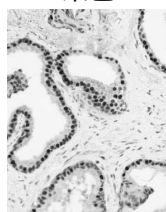
4. 研究成果

BPH組織をSuper-SCIDマウスに移植し6ヵ月経過した組織をアンドロゲンレセプター(AR)とPSA染色を行い、機能的な前立腺組織であることを確認した。

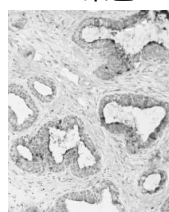
HE 染色



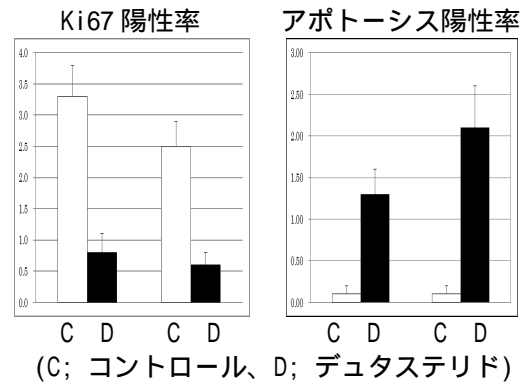
AR 染色



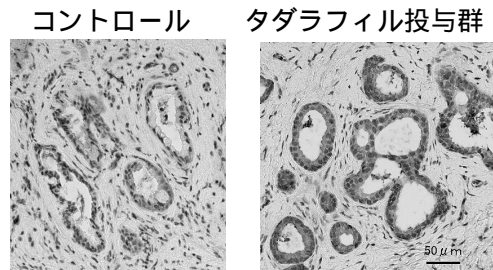
PSA 染色



デュタステライド投与群に非投与群に比べ、2ヵ月目からKi67染色陽性率が低下し、アポトーシス陽性細胞率が低下した。



また、COX2陽性細胞率が有意に低下した。タダラフィル投与群は、非投与群に比べ、2ヵ月目からKi67染色陽性率が低下し、同時にeNOS陽性率が上昇した。



両剤とも細胞増殖が抑制されているが確認され、それぞれNOやPGの関与が推測された。また、投与2ヶ月という早期から効果を発現しているものと思われた。両剤は前立腺の増殖を抑えることから、BPHに対して有用な薬剤であることが確認された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 11件)

1. Tsujimura A, Kiuchi H, Soda T, Takezawa K, Okuda H, Fukuhara S, Takao T, Nonomura N, Miyagawa Y. Sexual life of Japanese patients with erectile dysfunction taking phosphodiesterase type 5 inhibitors: An Internet survey using the Psychological and Interpersonal Relationship Scales-Short Form questionnaire. Int J Urol, in press
2. Tsujimura A, Yamamoto Y, Sakoda S, Okuda H, Yamamoto K, Fukuhara S, Yoshioka I, Kiuchi H, Takao T, Miyagawa Y, Nonomura N: Finger taps and

- constipation are closely related to symptoms of overactive bladder in male patients with Parkinson's disease. *Int J Urol*, 21: 69-73, 2014
3. Tsujimura A: The relation between testosterone deficiency and Men's health. *World J Men's Health*, 31: 126-135, 2013
 4. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, Okuda H, Fukuhara S, Kiuchi H, Takao T, Yamamoto R, Nishida M, Yamauchi-Takahara K, Moriyama T, Nonomura N: Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? *Urology*, 82: 814-819, 2013
 5. 辻村 晃: 前立腺癌治療の功罪、アンドロゲン除去療法の問題点、*CLINICAL CALCIUM* 23: 97-102, 2013
 6. Tsujimura A, Yamamoto R, Okuda H, Yamamoto K, Fukuhara S, Kiuchi H, Takao T, Miyagawa Y, Nishida M, Yamauchi-Takahara K, Moriyama T, Nonomura N: Low serum free testosterone level is associated with carotid intima-media thickness in middle aged Japanese men. *Endocrine J*, 59: 809-815, 2012
 7. 辻村 晃: 勃起障害と心血管疾患、*日本医事新報*, 4610: 50-51, 2012
 8. 辻村 晃, 竹澤健太郎, 奥田英伸, 山本圭介, 福原慎一郎, 吉岡 巖, 木内 寛, 高尾徹也, 宮川 康, 野々村祝夫: 勃起障害患者を対象にしたインターネット調査、第2報:PDE5阻害剤の処方に関して. *日性機能会誌* 27: 247-256, 2012
 9. 辻村 晃, 竹澤健太郎, 奥田英伸, 山本圭介, 福原慎一郎, 吉岡 巖, 木内 寛, 高尾徹也, 宮川 康, 野々村祝夫: 勃起障害患者を対象にしたインターネット調査、第1報: 性生活に関する新しい質問票 (PAIRS-SF, CPSIQ-12およびDPSIQ-5)を用いた解析. *日性機能会誌*, 27: 235-245, 2012
 10. Tsujimura A, Takao T, Miyagawa Y, Okuda H, Yamamoto K, Fukuhara S, Nakayama J, Ueda T, Kiuchi H, Hirai T, Nonomura N, Tsujimoto Y, Miura H, Kanno N, Higashino M, Nakamura Y, Nishimura K, Okuyama A: A survey of overactive bladder symptoms influencing bother before and after treatment with tamsulosin hydrochloride in Japanese benign prostatic hyperplasia patients. *Urology*, 78: 1058-1062, 2011
 11. Tsujimura A, Nonomura N: Recent topics related to testosterone deficiency syndrome in Japan. *Asian J. Androl*, 4: 559-562, 2011
- [学会発表](計 11件)
1. 辻村 晃: 5 還元酵素阻害剤およびPDE5阻害剤のヒト前立腺組織への影響 super-SCID mouse を用いたヒト前立腺肥大症 xenograft モデルによる、第32回日本アンドロロジー学会、2013年7月26日、大阪市
 2. 辻村 晃: 臨床におけるPDE5阻害剤の現状と展望、第24回日本性機能学会ランチョンセミナー、2013年5月30日、金沢市
 3. 辻村 晃: Male LUTSに対する薬物療法 - 夜間頻尿を中心に -、第77回日本泌尿器科学会東部総、ランチョンセミナー、2012年10月18日、東京都
 4. Akira Tsujimura, et al.: Study of the change in human prostatic tissue made by dutasteride in super SCID mice. The 32nd Congress of SIU, October 2, 2012, Fukuoka, Japan
 5. 辻村 晃, 他: デュタステリドのヒト前立腺への影響 - スーパーSCID マウスへの移植モデルを用いた組織学検討 -、第19回日本排尿機能学会、2012年8月31日、名古屋市
 6. 辻村 晃: Dutasteride のヒト前立腺組織に対する組織変化の検討、BPH Management Summit、2012年7月14日、東京都
 7. 辻村 晃: EDと関連疾患 - 新しい治療法を目指して -、第22回日本性機能学会西部総会、特別講演、2012年1月7日、鹿児島市
 8. 辻村 晃, 他: 塩酸タムスロシン投与によるOAB・BPH患者の困窮症状について、第18回日本排尿機能学会、福井市2011年9月16日、福井市、
 9. Akira Tsujimura: Testosterone and PDE5I for LUTS. The 6th Biennial Meeting of APSSAM, Sep 3 2011, Busan, Korea
 10. Akira Tsujimura: Power of PDE5I for endothelial dysfunction. The 6th Japan-ASEAN Conference on Men's Health & Aging, July 2nd 2011, Kamakura, Japan,
 11. 辻村 晃, 他: パーキンソン病症状と尿意切迫感との関係について: 第99回日本泌尿器科学会総会、2011年4月22日、名古屋市

〔図書〕
(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

辻村 晃 (TSUJIMURA AKIRA)
大阪大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：40294053

(2) 研究分担者

宮川 康 (MIYAGAWA YASUSHI)
大阪大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：70362704

高尾 徹也 (TAKAO TETSUYA)
大阪大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：30379177

野村 大成 (NOMURA TAISEI)
独立行政法人医薬基盤研究所
研究者番号：90089871