

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：11301
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2012～2014
課題番号：24791632
研究課題名(和文) 骨盤内手術による勃起障害メカニズムの解明と新たなニューロエンジニアリングの開発

研究課題名(英文) Erectile dysfunction after pelvic surgery

研究代表者
山下 慎一 (Yamashita, Shinichi)
東北大学・大学病院・助教

研究者番号：10622425
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：骨盤内手術後の勃起障害発生メカニズムを解明および勃起障害を改善させる治療法を開発するために、ラット海綿体神経剥離モデルを用いて研究を行った。

私たちは勃起障害を改善させる方法として、組織接着用シートに着目した。そして、ラット海綿体神経剥離モデルに組織接着用シートを使用することで術後の勃起機能を改善させることを見出した。組織接着用シートは出血コントロールの目的に臨床の現場で使用することができ、本研究をもとに前立腺全摘術後の勃起障害に対する組織接着用シートの有効性を明らかにするために前向き比較試験を開始した。

研究成果の概要(英文)：We established an experimental rat model similar to the actual nerve-sparing radical prostatectomy (RP) in patients. A tissue sealing sheet has recently been used for intraoperative bleeding in RP. However, the efficacy of tissue sealing sheet for erectile function following nerve-sparing RP remains unclear. We evaluated the effect of the tissue sealing sheet on nerve injury-related erectile dysfunction (ED). The tissue sealing sheet attenuated ED following cavernous nerve dissection in a rat model of nerve-sparing RP. The tissue sealing sheet may thus represent a useful therapeutic approach to improve ED occurring after nerve-sparing RP, and the prospective clinical trial is on going to elucidate the effect of the tissue sealing sheet.

研究分野：泌尿器科

キーワード：勃起障害 骨盤内手術

1. 研究開始当初の背景

近年我が国において高齢化社会の到来とともに前立腺癌の罹患率は著しく増加しており、2020年には男性の癌死の第2位に到達するといわれている。前立腺特異抗原 (PSA) 検査や前立腺癌検診の普及により前立腺癌の早期発見が可能となっている。前立腺全摘術で治療可能な前立腺癌が大幅に増加し、壮年で前立腺癌の治療を受ける症例も増加している。前立腺全摘術後の長期合併症の一つとして勃起障害があり、前立腺癌治療後に長期生存が期待できることから無視できない合併症である。前立腺全摘術後の勃起障害は生活の質 (QOL) を低下させることが知られており、前立腺癌治療後の QOL 向上には勃起障害に対する治療や勃起障害の予防が重要である。

前立腺の周囲には勃起に重要な海綿体神経が走行しており、近年の海綿体神経の走行の解明とともに、癌の根治性を損なわずに海綿体神経を温存する術式も改良され、術後の勃起機能は以前よりも改善されている。しかし、海綿体神経を両側温存しても術直後から勃起機能が維持されるわけではなく、術後勃起機能が低下し、その後徐々に改善するという臨床経過をたどることが多く、いまだ満足いく結果が得られていないのが現状である。

また、膀胱癌の罹患率は男性が女性の約4倍と高く、浸潤性膀胱癌や難治性の表在性膀胱癌に対する標準的治療は膀胱全摘術であり、膀胱癌でも手術後の勃起障害が術後の QOL を低下させている。

2. 研究の目的

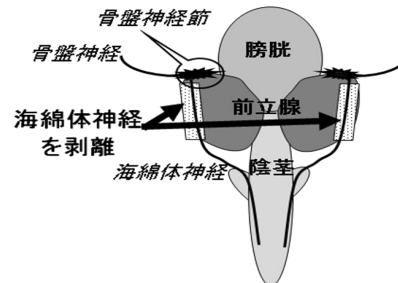
骨盤内手術後の勃起障害を改善させる研究にはラット海綿体神経損傷モデルが用いられている。しかし、これまでのモデルは海綿体神経を意図的に挫滅や切除させたものであり、私たち泌尿器科医が神経を温存するときに行き得る限り海綿体神経を切除や挫滅しないように心がけて行っている実際の前立腺全摘術による神経損傷を再現したものではなかった。そこで、先に述べたような神経温存手術後に勃起機能が一時的にせよ低下する機序を解明するために、札幌医科大学医学部泌尿器科学教室と共同で神経温存前立腺全摘術後の臨床経過に類似したラット海綿体神経剥離モデルを新たに作製した¹⁾。

そこで、ラット海綿体神経損傷モデルを用い、特に私たちが作製した海綿体神経剥離モデルを中心に、骨盤内手術後の勃起障害のメカニズムを解明し、その勃起障害を改善させる治療法を開発することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

雄性ラットを用いて、海綿体神経損傷モデルを作製した。両側の海綿体神経を骨盤神経節の遠位から前立腺尖部まで臨床に近い形で前立腺より剥離したものを剥離群として、両側海綿体神経を切除した切除群、開腹のみの Sham 群と比較した。

図1 ラット海綿体神経剥離モデル



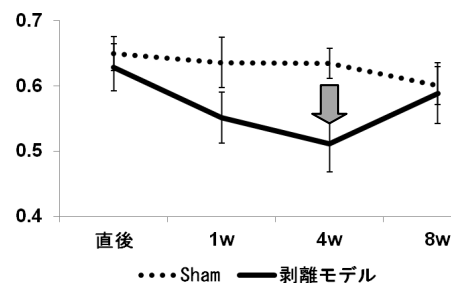
勃起機能の評価として骨盤神経を電気刺激して海綿体内圧/動脈圧比(ICP/MAP)を測定した。

また、勃起に重要な骨盤神経節や海綿体神経を採取し、それぞれの組織における mRNA 発現量の変化をリアルタイム PCR で評価した。

4. 研究成果

ラット海綿体神経剥離モデルの勃起機能は術後1週目より4週目に有意に低下した¹⁾。

図2 海綿体神経損傷後の勃起機能の変化

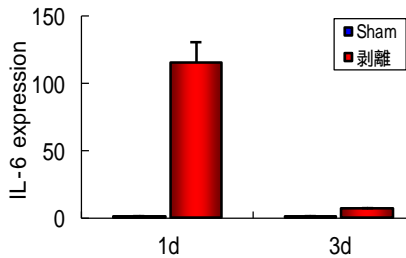


一方、海綿体神経を切除すると1週目から有意に低下し、8週目まで改善がみられなかった。

剥離モデルの勃起機能が術後1週目より4週目に有意に低下したことから、神経温存手術後の勃起障害は機械的な海綿体神経損傷だけではなく損傷後に生じる炎症反応などにより続発的に海綿体神経が損傷をうけた可能性が示唆された。

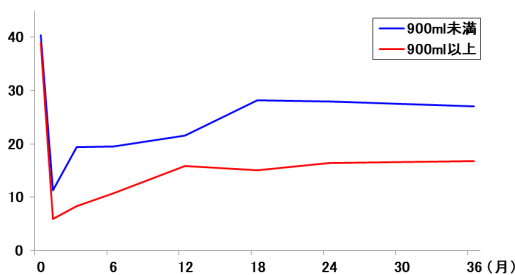
そこで、私たちは炎症反応で重要な役割を担っているインターロイキン6 (IL-6) に着目した。海綿体神経損傷後に損傷部周囲でIL-6の発現が亢進することを確認した²⁾。さらに、術直後の過度の発現を抑制することで術後4週目の勃起障害を改善させることができた。

図3 海綿体神経での IL-6 発現



また、術中出血量は炎症反応に関与するといわれており、両側神経温存前立腺全摘術後の勃起機能の推移を術中出血量で検討した。術中出血量が少ない方が術後の勃起機能が良好であった。

図4 両側神経温存前立腺全摘術後の勃起機能と出血量



現在、前立腺全摘術の術中出血に対して組織接着用シートが使用可能である。しかし、術後の勃起機能に与える影響についてはいまだ不明である。そこで、炎症反応が海綿体神経損傷後の勃起障害メカニズムの一つであると考え、術後の炎症反応や癒着を軽減させる可能性がある組織接着用シートに着目した。

ラット海綿体神経剥離モデルに組織接着用シートを貼付し、術後4週目に勃起機能を評価した。組織接着用シート群のICP/MAPは剥離群よりも有意に高く、術後の勃起機能を改善させることができた。

組織接着用シートはすでに臨床の現場で術中の出血コントロールに使用でき、今後神経温存前立腺全摘術後の勃起機能を改善させる有効な治療法になり得る可能性が示唆された。そこで、本研究をもとに前立腺全摘術後の勃起障害に対する組織接着用シートの有効性を明らかにするために前向き比較試験を立案し、臨床試験を開始した。

<引用文献>

Yamashita S et al: Nerve injury-related erectile dysfunction following nerve-sparing radical prostatectomy: A novel experimental dissection model. *Int J Urol* 16, 905-911, 2009

Yamashita S et al: Inhibition of interleukin-6 attenuates erectile dysfunction in a rat model of nerve-sparing radical prostatectomy. *J*

Sex Med 8, 1957-1964, 2011

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 2 件)

Kaiho Y, Yamashita S, Arai Y: Optimization of sexual function outcome after radical prostatectomy using phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Int J Urol*. 査読有, 20, 285-9, 2013

山下慎二、加藤隆一、小林皇、久未伸一、荒井陽一、塚本泰司: Nerve injury-related erectile dysfunction following nerve-sparing radical prostatectomy: a novel experimental dissection model. *東北医誌 査読無*, 124: 68-69, 2012

[学会発表](計 10 件)

山下慎二、神山佳展、壹岐裕子、泉秀明、海法康裕、中川晴夫、荒井陽一: 神経温存根治的前立腺摘除術後のQOL改善をめざした勃起障害メカニズムの解明と組織接着用シートの有用性の検討、第30回前立腺シンポジウム、2014年12月13日、東京カンファレンスセンター・品川(東京都港区)

山下慎二、海法康裕、神山佳展、中川晴夫、荒井陽一: ヤングリサーチャーズセミナー: 勃起障害動物モデルの作製方法とコツ - 海綿体神経温存モデル -、第25回日本性機能学会総会、2014年9月5日、仙台市情報・産業プラザ(宮城県仙台市)

山下慎二: 神経温存前立腺全摘術後に生じる勃起障害の改善をめざして - 実験モデルから臨床へ -、宮城県泌尿器科医会講演会、2014年8月23日、ホテル法華クラブ仙台(宮城県仙台市)

山下慎二、佐竹洋平、神山佳展、泉秀明、海法康裕、中川晴夫、荒井陽一: ラット海綿体神経損傷後の勃起機能に対する組織接着用シートの有用性の検討、第10回泌尿器科再建再生研究会、2013年6月8日、大手町サンプラザ(東京都千代田区)

Yamashita S, Iki Y, Izumi H, Satake Y, Kaiho Y, Nakagawa H, Arai Y: Tissue sealing sheet attenuates erectile dysfunction in a rat model of nerve-sparing radical prostatectomy. *AUA Annual Meeting 2013*, May 7, 2013, San Diego (USA)

Yamashita S, Arai Y: Improvement approach of erectile dysfunction in a rat model of nerve-sparing radical prostatectomy. *The 14th Biennial Meeting of the Asia-Pacific Society for Sexual Medicine*, 2013年6月2日、石川県音楽堂(石川県金沢市)

山下慎二: 神経温存前立腺全摘術後の性機能改善をめざして - 実験モデルから臨床へ -、

第 23 回日本性機能学会東部総会、2013 年 3 月 9 日、東北薬科大学（宮城県仙台市）

Yamashita S, Izumi H, Satake Y, Kaiho Y, Nakagawa H, Arai Y: Influence of intraoperative bleeding on erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy, *Advancements in Urology 2013*, Feb 13-16, 2103, Las Vegas (USA)

山下慎一：骨盤内手術による勃起障害メカニズムの解明と新たなニューロエンジニアリングの開発、第101回日本泌尿器科学会総会、2013年4月25日、さっぽろ芸術文化の館（北海道札幌市）

山下慎一、中川晴夫、海法康裕、並木俊一、泉秀明、荒井陽一：神経温存根治的前立腺摘除術後の勃起機能と術中出血量、第9回泌尿器科再建再生研究会、2012年6月16日、ゆふいん山水館（大分県由布市）

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山下 慎一 (YAMASHITA, Shinichi)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号：10622425