

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462444

研究課題名(和文) 非細菌性慢性炎症を伴う前立腺肥大症におけるサイトカイン・ケモカインの包括的解析

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of cytokine and chemokine in prostatic hypertrophy with non-bacterial chronic inflammation

研究代表者

杉元 幹史 (Sugimoto, Mikio)

香川大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10243768

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：慢性前立腺炎においては、MIC-1、MCP-1、TNF- α 、IL-8をはじめとするいくつかの炎症性サイトカインおよびケモカインが変化していることが判明した。これらによって引き起こされる炎症によって前立腺組織の間質/腺比は増大するが、エビプロスタット α によってその変化は抑制させることを突き止めた。

研究成果の概要(英文)：We elucidated that some chemokines, including CCL2/MCP-1 and CXCL1/CINC-1, were elevated in the prostate and urine of non-bacterial prostatitis(NBP) model rats, and Eviprostatin potently suppressed the increases in CCL2/MCP-1 and CXCL1/CINC-1. These chemokines are therefore candidate diagnostic biomarkers for nonbacterial chronic prostatic inflammation. However, in human urine, we could not detect the change of chemokines. Further study for detection in human urine is warranted.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺炎 サイトカイン ケモカイン

1. 研究開始当初の背景

前立腺肥大症の罹患率は非常に高く、高齢男性の QOL を著しく損なう原因となっている。現在、前立腺肥大症に対する第一選択薬は 1 ブロッカーであるが、最近 5 reductase inhibitor(5ARI)なども登場してきた。近年は前立腺肥大症あるいは男性下部尿路症状 (male LUTS)の要因として前立腺の炎症が注目されている。しかしその分子メカニズムは明らかではない。

2. 研究の目的

前立腺肥大症に伴う下部尿路症状発現の大きな要因の一つである非細菌性慢性炎症に着目し、臨床応用可能な尿中バイオマーカーを特定することを目的とする。これによって下部尿路症状を呈する患者のうち、非細菌性の慢性炎症が原因となっている症例の選別が可能となり効率的・効果的なテーラーメイド治療の一助になると考える。

3. 研究の方法

ラットを去勢後、エストラジオールを投与することによってヒトの非細菌性前立腺炎と同様の組織学的変化を形成でき、実験的前立腺炎モデルとして有用であることが報告されている (non-bacterial prostatitis model Rat : NBP モデルラット)。40 週齢の Wister rat の精巣を摘除し、摘除翌日から皮下に 17β-estradiol(0.25mg/kg)を連日注射し NBP モデルラットを作成した。30 日後に前立腺を摘出し、組織学的な検討を行った。さらに前立腺組織中および尿中の各種サイトカイン・ケモカインを測定することによって、前立腺の炎症のマーカーの推移を検討した。

抗酸化作用を有する薬剤 (エビプロスタット) の投与による組織中あるいは尿中の炎症関連分子の推移を観察しそれぞれの薬剤の作用機序を検討した。併せて画像解析法による組織学的な構築 (間質/腺 ratio) の評価等によって炎症の程度の組織学的な判定と臨床的な BPH との関連を検討した。同時に炎症性サイトカイン・ケモカインの組織中および尿中濃度を測定することによって、それらの物質の作用機序を推定し、尿中マーカーとしての将来的な臨床応用の可能性を検討した。

4. 研究成果

下記のように、NBP モデルラットの前立腺組織中および尿中のいくつかの炎症関連サイトカイン、ケモカインの変動を検出することができた。

前立腺組織中の IL-1 と TNF-α 濃度が NBP 群ではコントロールに比べて有意に増加していた。また、C-C motif chemokine 2 (CCL2) あるいは Monocyte chemoattractant Protein 1 (MCP1)はコントロール群に比較して NBP 群では有意に増加していた (図 1)。

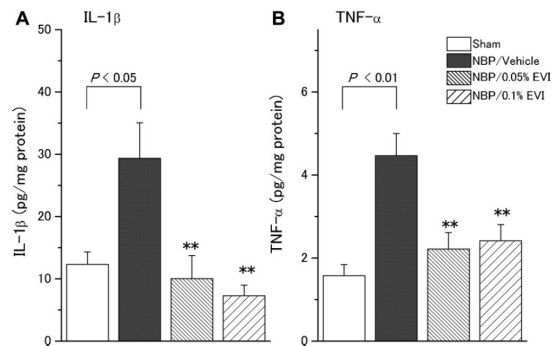


図 1: 前立腺組織中の IL-1 および TNF-α の濃度

さらに尿中濃度の検討では、尿中 CCL2 が NBP 群で有意に増加していた (図 2)。

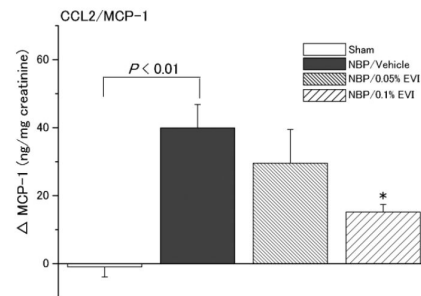
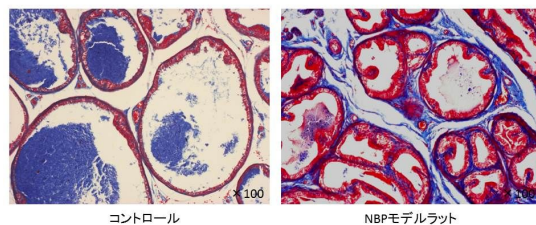


図 2: 尿中 CCL2/MCP-1 濃度

またコントロール群と NBP 群では前立腺の間質/腺比が明らかに異なる (NBP 群で増加) ことが確認できた (図 3)。



コントロール

NBPモデルラット

図 3：コントロール群と NBP モデルラットの腺/間質比

さらにそれぞれ NBP モデルで増加していたサイトカインおよびケモカインは、抗炎症作用を持つと考えられるエビプロスタットでその増加は抑制された。またそれぞれ間質/腺比も同様に抑制されていたことをつきとめた(図 4)。

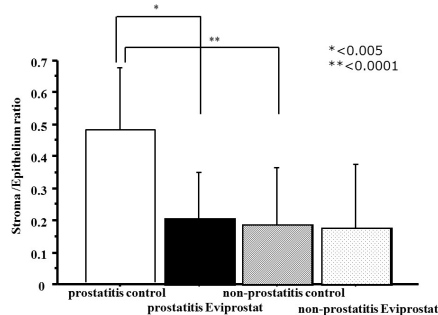


図 4：エビプロスタットによって間質/腺比の増加が抑制された。

さらに完成された NBP に対してもその効果が見られたことより、抗炎症剤による治療効果の可能性が示唆された(図 5)。

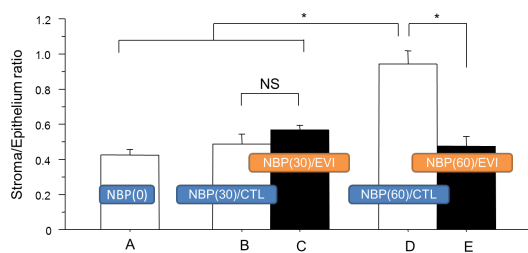


図 5：完成された炎症に対してもエビプロスタットによって間質/腺比が改善傾向

しかし残念ながらヒトの尿中ではケモカインの変化は検出できなかった。前立腺の炎症をあらわす有望なマーカーとしての尿中ケモカインの検出方法のさらなる改良を行う予定である。

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)

杉元幹史、笥 善行、前立腺肥大症の成因としての慢性炎症

Chronic inflammation as a cause of benign prostatic hyperplasia

別冊 BIO Clinica 査読あり、Vol.5, No.4 2016 139-147

Shibuya S, Xia Z, Sugimoto M, Ueda N, Haba R, Kakehi Y. The phytotherapeutic agent, eviprostat, suppresses stromal proliferation and inflammation even after establishment of nonbacterial prostatitis in the rat prostate. Urology. 査読あり 2014 Mar;83(3):528-34. doi: 10.1016/j.urology.2013.11.033

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉元 幹史 (SUGIMOTO, Mikio)
香川大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：10243768

(2) 研究分担者

笥 善行 (KAKEHI, Yoshiyuki)
香川大学・医学部・教授
研究者番号：20214273

張 霞 (CHOU, Ka)
香川大学・医学部・助教
研究者番号：30524061

林田 有史 (HAYASHIDA, Yushi)
香川大学・医学部附属病院・助教
研究者番号： 30615034

(3) 連携研究者
()

研究者番号：

(4) 研究協力者
()