

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462451

研究課題名(和文)炎症を介した前立腺肥大症発症メカニズムにおけるTSP-1の発現とその機能解析

研究課題名(英文)The role of TSP-1 in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia via inflammation.

研究代表者

佐々木 昌一(SASAKI, Shoichi)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：50225869

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：私たちは、これまでにヒト前立腺肥大症と類似した間質肥大型モデルラットを用いて、炎症性サイトカインIL-18が前立腺平滑筋に作用し、TSP-1の発現を増加させ、前立腺の間質過形成を誘導することを見出した。これを発展させ、モデル動物へIL-18の中和作用をもつIL-18 binding protein(IL-18BP)を投与し、TSP-1の発現と組織構成を検討した。その結果、IL-18BPの投与によりTSP-1の発現は減少し、膠原線維の割合も減少した。また、ヒト前立腺組織でのTSP-1の発現を検討したところ、前立腺体積、前立腺体積の増加量との相関が見られた。

研究成果の概要(英文)：Previously, we reported that interleukin-18 (IL-18) may promote stromal hyperplasia in the prostate by inducing production of thrombospondin-1 (TSP-1) using BPH rat model. First, To clarify the role of TSP-1 in the development of BPH, we administered the IL-18-binding protein (IL-18BP), an inhibitor of IL-18, in the peritoneum of the model rats. The administration of IL-18BP affected the dose-dependent decreases in TSP-1 mRNA expression levels. The Masson trichrome stain of rat prostate showed that the expression levels of the collagen fibrils were likely decreased by the administration of IL-18BP in the BPH tissues. Next study, we aimed to determine the expression levels of TSP-1 in human prostate tissue and assess the correlation of these expressions and clinical parameters. As a result, TSP-1 was positively correlated with prostate volume and the increase in prostate volume per day.

研究分野：排尿障害

キーワード：前立腺肥大症 TSP-1 炎症

1. 研究開始当初の背景

高齢人口の増加に伴い、前立腺肥大の発症率は増加の一途をたどっている。前立腺肥大の発症機序は未だ解明されておらず、明確な予防法もなく対症的治療が中心となっているのが現状である。

現在、前立腺肥大症に対する内服治療は、1 ブロッカーと 5 還元酵素阻害剤が用いられている。これらによりアンドロゲンの作用を低下させても、前立腺の上皮細胞数は減少するものの、間質細胞数は影響を受けない。前立腺肥大症の病理組織は間質成分が 70% を占めるため、間質成分を標的とした新しい治療薬の開発が求められている。

2. 研究の目的

私たちは、ヒト前立腺肥大症と類似したモデルラットを作成し、前立腺肥大組織と正常組織についてマイクロアレイ解析をした。私たちはその機序に着目し、前立腺肥大症に慢性炎症が関与することを推察した。その結果、炎症性サイトカイン IL-18 が前立腺平滑筋に作用し、TSP-1 の発現を増加させ、前立腺の間質過形成を誘導することを発見した。

これを発展させ、炎症が前立腺肥大症を誘導する機序を解明し、間質をターゲットとした新規治療薬を開発することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 間質優位型前立腺肥大症モデルラットの作成

ヒト前立腺肥大症に病理組織学的に非常に類似した間質肥大優位のモデルラットを以下の方法で作成し、以降の実験に用いた。

妊娠 20 日目の雌 SD ラットから雄胎仔を採取し、胎仔の泌尿生殖洞 (UGS) を摘除。

摘出した UGS を 7 週齢の雄 SD ラットの前立腺腹側被膜下に移植。

約 3 週間後に sacrifice し、前立腺肥大組織を摘出。

(2) モデルラット前立腺肥大組織 TSP-1 の発現の検討

これまでに IL-18 を介して TSP-1 の産生が増加し、前立腺間質肥大が生じることを推察してきた。このことを明らかにするため、モデルラットにおける TSP-1 の発現を検討し組織の変化を検討した。

モデルラット作成後、IL-18 の中和作用を持つ IL-18 binding protein

(IL-18BP) を、作成 1, 4, 7 日目に腹腔内投与し、3 週後の移植部の重量、組織形態を評価する。また、IL-18、TSP-1 発現を定量 RT-PCR で検討する。

(3) ヒト前立腺における TSP-1 の発現の検討

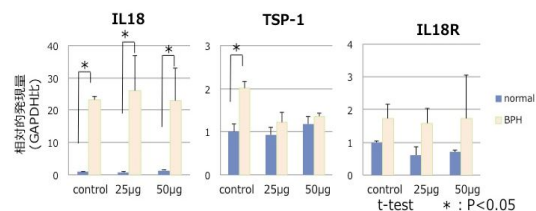
ヒト前立腺における IL-18、TSP-1 の発現を評価し、前立腺体積との相関を検討した。前立腺生検時に、経直腸超音波検査にて前立腺体積を測定する。前立腺生検組織から mRNA を抽出し、定量 RT-PCR にて IL-18、TSP-1 の発現を測定し、前立腺体積との相関を検討する。

4. 研究成果

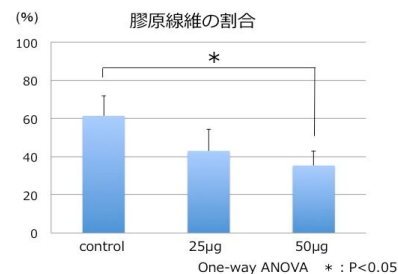
(1) 7 週齢雄 SD ラットに、泌尿生殖洞 (UGS) を移植し、ヒト前立腺肥大症に組織学的に類似した間質肥大優位のモデルラットを作成することが、安定して可能になった。

(2) モデルラットに対する IL-18BP の投与によって、IL-18、IL-18 受容体の mRNA 発現は変化しなかったが、TSP-1 の mRNA の発現が減少した。また、IL-18BP の投与によって前立腺肥大組織での膠原線維の割合が減少していた。

IL-18BP 投与による mRNA 発現の変化



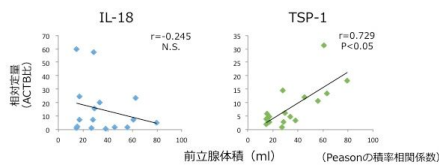
IL-18BP 投与による膠原線維の割合の変化



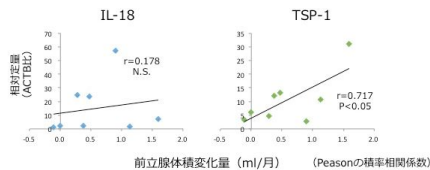
(3) ヒト前立腺組織における TSP-1 の発現は、前立腺体積と有意な正の相関を認めた。また、一月あたりの前立腺体積の増加量と

TSP-1 の発現との間にも、有意な正の相関を認めた。

前立腺体積と mRNA 発現の相関



前立腺体積の変化率と mRNA 発現の相関



以上の結果から、前立腺肥大症における TSP-1 は前立腺間質組織の線維化に関与すること、また、TSP-1 の発現がヒト前立腺肥大症の進行と相関することが明らかになった。これらのことから、TSP-1 は前立腺肥大症に対しての新たな治療ターゲットとしてのみならず、前立腺肥大症の進行予測マーカーとしての可能性が示された。

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4件)

1. 濱川隆、佐々木昌一、窪田泰江、安井孝周：特集2 前立腺肥大症・前立腺炎の動物モデル 5.UGS 移植によるラット間肥大モデル, Prostate Journal, 査読無, 3(2):237-241, 2016
2. Yasui Takahiro, Tozawa Keiichi, Ando Ryosuke, Hamakawa Takashi, Iwatsuki Shoichiro, Taguchi Kazumi, Kobayashi Daichi, Naiki Taku, Mizuno Kentaro, Okada Atsushi, Umemoto Yukihiro, Kawai Noriyasu, Sasaki Shoichi, Hayashi Yutaro, Kohri Kenjiro: Laparoscopic versus open radical cystectomy for patients older than 75 years: a single-center comparative analysis. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 査読有, 16(15):6353-6358, 2015
DOI:http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.15.6353
3. 濱川隆、窪田泰江、佐々木昌一:特集 夜

間頻尿を診る - これを読めば解決!

.診断と治療 前立腺肥大症に伴う夜間頻尿,臨床泌尿器科,査読無, 69(6):475-479, 2015

4. Hamakawa Takashi, Sasaki Shoichi, Shibata Yasuhiro, Imura Makoto, Kubota Yasue, Kojima Yoshiyuki, Kohri Kenjiro: Interleukin-18 may lead to benign prostatic hyperplasia via thrombospondin-1 production in prostatic smooth muscle cells. Prostate, 査読有, 74(6):590-601, 2014
DOI: 10.1002/pros.22773.

[学会発表](計7件)

1. 濱川隆、佐々木昌一、高田麻沙、窪田泰江、郡健二郎、山本清司、片岡智哉、堀田祐志、木村和哲、安井孝周:前立腺間質肥大モデルラットにおいて IL-18 は前立腺間質の線維化に関与する.第23回日本排尿機能学会 2016.12.6-8, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)
2. Hamakawa Takashi, Sasaki Shoichi, Shibata Yasuhiro, Hayase Masa, Kubota Yasue, Kohri Kenjiro, Yasui Takahiro: Thrombospondin-1 as a potential biomarker predicting the development of benign prostatic hyperplasia. International Continence Society Annual Meeting 2016, 2016.9.12-16, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)
3. 佐々木昌一:胎仔ラットUGS前立腺被膜下移植モデル,第18回UTPシンポジウム, 2016.1.16-17, ホテル椿山荘東京(東京都文京区)
4. Sasaki Shoichi, Hamakawa Takashi, Umemoto Yukihiro, Iwatsuki Shoichiro, Mizuno Kentaro, Kubota Yasue, Tozawa Keiichi, Kohri Kenjiro, Yasui Takahiro: Incidence of overactive bladder after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy and assessment of the associated risk factors. The 38th ASMIUA (The 5th APPS2015/The 10th JACMHA 2015), 2015.11.4-7, Bali(Indonesia)
5. Hamakawa Takashi, Sasaki Shoichi, Kubota Yasue, Kohri Kenjiro, Yasui Takahiro: Interleukin 18 may induce changes in the prostatic stromal components via thrombospondin 1

production in a newly developed rat benign prostatic hyperplasia model. International Continence Society Annual Meeting 2015, 2015.10.6-9, Montreal (Canada)

6. 濱川隆, 佐々木昌一, 柴田泰宏, 高田麻沙, 窪田泰江, 小島祥敬, 郡健二郎: 炎症性サイトカイン IL-18 が前立腺肥大の間質過形成を誘導する. 第 158 回名古屋市立大学医学会例会, 2014.6.16, 名古屋市立大学 (愛知県名古屋市)
7. Hamakawa Takashi, Sasaki Shoichi, Kubota Yasue, Kojima Yoshiyuki, Kohri Kenjiro: Interleukin-18 may lead to storomal hyperplasia via thrombospondin-1 production in prostatic smooth muscle cells. 109th American Urological Association Annual Meeting, 2014.5.16-21, Orlando (USA)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

佐々木 昌一 (SASAKI, Shoichi)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号 : 50225869

(2)研究分担者

窪田 泰江 (KUBOTA, Yasue)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号 : 00381830

濱川 隆 (HAMAKAWA, Takashi)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号 : 40595394

郡 健二郎 (KOHRI, Kenjiro)

名古屋市立大学・学長
研究者番号 : 30122047

小島 祥敬 (KOJIMA, Yoshiyuki)

福島県立医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 60305539