

氏名	ふじい しんじ 藤井 紳司
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成31年3月27日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	動脈硬化による慢性骨盤内虚血ラットモデルを用いた前立腺肥大の発生機序およびPDE5阻害剤の前立腺肥大予防効果についての研究
論文審査委員	主査 教授 海野 倫明 教授 神宮 啓一 教授 舟山 真人

論文内容要旨

【目的】

前立腺肥大症(BPH)は、「前立腺の良性過形成による下部尿路機能障害を呈する疾患で、通常は前立腺腫大と膀胱出口部閉塞を示唆する下部尿路症状を伴う」と定義されている。下部尿路症状は加齢とともに頻度が増加し、高齢者の生活の質(QOL)を大きく損ね、生命予後にも関与すると考えられている。したがって、高齢者の健康寿命を延長するためにはBPHの発生機序を解明し予防方法を開発することが重要である。

BPHの病因の1つとして前立腺の血流減少を認めるメタボリック症候群が考えられている。メタボリック症候群の男性では尿道周囲の前立腺間質の線維化や前立腺体積が有意に増加するという報告がある。また、血流増加作用を有するホスホジエステラーゼ5型(PDE5)阻害剤が症状改善を目的としたBPH治療薬として最近認可された。そこで、BPHと前立腺の血流の関連に着目した。

これまで慢性虚血とBPHの関連性を探る研究に動物モデルがいくつか用いられてきたが、慢性虚血が前立腺肥大の要因であるとの結論には至っていない。本研究は前立腺肥大症の機序を解明するために前立腺肥大と前立腺の血流低下の関連を明らかにすることを目的とし、アテローム性動脈硬化症による慢性骨盤内虚血ラットモデルを用いて、前立腺肥大に対する慢性虚血の影響およびPDE5阻害剤の有用性を検討した。

【方法】

I. 雄 Sprague Dawley (SD) ラットに総腸骨動脈の血管内皮を擦過する処置を行い、その後高コレステロール食を8週間投与して慢性骨盤内虚血ラットモデルを作製した。12匹のラットを4群に分け; SR (Sham手術, Regular diet) 群 (n=3)、AR (Arterial endothelial injury (AI) 処置, Regular diet) 群 (n=3)、SH (Sham手術, High cholesterol diet) 群 (n=3) および AH (AI 処置, High cholesterol diet) 群 (n=3) とした。術後8週目に前立腺腹葉の重量を測定し、Masson trichrome 染色で総腸骨動脈の血管壁の厚さと前立腺腹葉の間質の面積を評価した。

II. 18匹のSDラットを3群に分け; SRP (Sham手術, Regular diet, Placebo) 群 (n=6)、AHP (AI 処置, High cholesterol diet, Placebo) 群 (n=6)、AHT (AI 処置, High cholesterol diet, Tadalafil) 群 (n=6) とした。TadalafilまたはPlaceboを術後8週間連日投与した。術後8週目にレーザースペックル血流分析システムを用いて前立腺腹葉の血流を測定した。その後、前立腺腹葉の重量も測定した。そして、Masson trichrome 染色を行い総腸骨動脈の血管壁の厚さと前立腺腹葉の間質の面積を評価した。

【結果】

I. 前立腺腹葉の重量、総腸骨動脈の厚さ、前立腺腹葉の間質面積はいずれもSR群と比較してAH群で著明に増大していた。一方、AR群とSH群では増大を認めなかった。

II. 前立腺腹葉の重量はSRP群と比較してAHP群で有意に増大していた。また、AHP群と比較してPDE5阻害剤を投与したAHT群では前立腺腹葉の重量は有意に減少していた。総腸骨動脈の血管壁の厚さに関してはSRP群と比較してAHP群やAHT群で有意に肥厚していた。前立腺腹葉の血流はSRP群と比較してAHP群で有意に減少していたが、AHT群はAHP群より有意に改善していた。さらに、前立腺腹葉の間質面積はSRP群と比較してAHP群で有意に増加していたが、AHT群はAHP群よりも減少していた。

【考察】

総腸骨動脈のアテローム性動脈硬化症を有するラットにおいて前立腺の血流低下と腹葉の肥大を確認することができた。この前立腺の一部が特異的に増大したという結果はヒトBPHの肥大様式と共通している。また、本モデルでは前立腺の間質面積が増加しており、これはヒトBPHの組織像と類似していた。以上より、前立腺の血流低下による慢性虚血はそれ自体で線維化および間質増大を引き起こし、前立腺腹葉の拡大に寄与したと考えられ、慢性虚血が前立腺の肥大の一因であることが示唆された。

さらに、本研究ではPDE5阻害剤が前立腺の血流を改善し、アテローム性動脈硬化症に伴う前立腺腹葉の増大を抑制することが明らかになった。よって、前立腺の増大を抑制するtadalafilにはBPHの症状を緩和する作用だけでなく、BPHを予防する可能性があることが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目動脈硬化による慢性骨盤内虚血ラットモデルを用いた前立腺肥大の発生機序および
PDE5 阻害剤の前立腺肥大予防効果についての研究.....

所属専攻・分野名医科学専攻.....・泌尿器科学分野.....

学籍番号.....B5MD5104.....氏名.....藤井 紳司.....

男性の多くは加齢とともに前立腺肥大症に伴う下部尿路症状が強くなり、生活の質が大きく低下している。さらに、下部尿路症状の1つである夜間頻尿は高齢男性の大腿骨近位部骨折の危険因子と考えられており、生命予後にも関与することが知られている。そこで、高齢者の健康寿命を延長するためには、前立腺肥大症の発生機序を解明してその予防方法を開発することが重要である。最近前立腺の慢性虚血が前立腺肥大に関連するとの報告が散見されるが、前立腺肥大症の機序はいまだ十分に解明されていない。そこで、本研究では総腸骨動脈にアテローム性動脈硬化症を惹起する慢性骨盤内虚血ラットモデルを独自に改良して前立腺の血流動態を変化させ、その改良したモデルを用いて前立腺肥大の発生に対する慢性虚血の影響およびホスホジエステラーゼ5型（PDE5）阻害剤の有効性を検討した。具体的には、雄性ラットの大腿動脈から Fogarty 動脈塞栓摘出カテーテル（2Fr）を挿入し、総腸骨動脈の血管内皮を擦過して損傷する処置を行った。従来の慢性骨盤内虚血ラットモデルではカテーテル抜去後に切開部を止血するために大腿動脈を結紮したが、本研究では止血方法を独自に改良して大腿動脈より末梢の血流を温存する方法を確立した。処置後8週間高コレステロール食を投与した後、レーザースペックル血流分析システムで前立腺腹葉の血流を評価し、前立腺重量を測定した。また、前立腺腹葉と総腸骨動脈を組織学的に評価した。

本モデルでは従来の慢性骨盤内虚血ラットモデルよりも前立腺の血流が低下することを明らかにした。さらに、本モデルは総腸骨動脈の血管内皮を損傷させない Sham 群よりも前立腺の血流が有意に低下し前立腺腹葉の重量が増加した。組織学的には総腸骨動脈の血管壁が肥厚し、前立腺腹葉の間質面積が増大することを確認した。また、血管平滑筋の弛緩作用を有する PDE5 阻害剤を本モデルに投与することで前立腺の血流を改善させることができ、前立腺腹葉の重量や間質面積の増大を抑えることができることを証明した。

本研究によって、前立腺の血流低下が前立腺肥大に関与することが明らかとなった。また、PDE5 阻害剤には前立腺肥大症を予防する可能性が示唆された。本研究は前立腺肥大症の病態解明に寄与し、新たな治療方法を提起するものであり、本論文の内容は学位に値することが確認された。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。