







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第584号	氏名	溝口晋輔
審査委員会委員	主査氏名	花田礼子	
	副査氏名	菊金久	
	副査氏名	山田哲子	
論文題目 Effects of Estrogen Receptor β Stimulation in a Rat Model of Non-Bacterial Prostatic Inflammation (非細菌性前立腺炎モデルラットにおけるエストロゲンレセプターベータ刺激の効果)			
論文掲載雑誌名 The Prostate			
論文要旨 本研究では、前立腺組織におけるエストロゲン β 受容体(ER β)を介する抗炎症作用に着目し、非細菌性前立腺炎モデルラットを作製・解析することで、前立腺炎とこれに伴う下部尿路症状に対するER β 刺激薬の効果を検証した研究である。 近年、前立腺組織内で起こる非細菌性前立腺炎が前立腺肥大症(BPH)と下部尿路症状(LUTS)の発症や病態進行に深く関わっていることが報告されており、前立腺局所における抗炎症作用がBPHやLUTSの改善効果をもたらす可能性が示唆されている。前立腺にはエストロゲン受容体が発現しているが、この受容体にはER α とER β の2つのサブタイプがあり、前者は炎症惹起に働き、後者は抗炎症作用を有することが知られている。以上の背景より、本研究では、BPHとLUTSに対するER β 刺激薬の効果について非細菌性前立腺炎モデルラットを用いて検討し、新規治療薬のターゲットとしての可能性を検証した。非細菌性前立腺炎モデルとしては、5% formalin 50 μ lを前立腺腹葉に注入し作製した。また、モデル作製2日前より連日ER β 刺激薬である3 α -Adiol (3mg/kg/day)あるいは溶媒のみの経口投与を開始し、4週後に膀胱内圧測定による下部尿路評価を行った後、前立腺および膀胱組織採取を行い、前立腺組織でのER α 、ER β 、iNOS、COX2、TNF α 、膀胱粘膜でのNGF、P2X2、TRPA1のmRNA発現量を検討した。さらに前立腺・膀胱の組織学的評価を行った。その結果、膀胱内圧測定では、formalinによる炎症モデル群において蓄尿時の不随意収縮の平均数は有意に増加し、排尿間隔は短縮していた。RT-qPCRでは膀胱粘膜のNGF、P2X2、TRPA1のmRNA発現量と前立腺におけるTNF α 、iNOS、COX2のmRNA発現量はformalinによる炎症モデル群において有意に増大していた。加えて、formalinによる炎症モデル群の前立腺組織では変形、萎縮した腺管と間質への炎症細胞浸潤を認め、腺上皮におけるER β の発現は低下していた。一方、3 α -Adiolを投与したformalinによる炎症モデル群では前立腺組織における炎症所見が改善し、ER β の発現が回復した。また、頻尿や排尿筋不随意収縮といった下部尿路症状の改善も認められた。以上の結果より、ER β 刺激薬はラットBPHとそれに付随するLUTSを改善させることが判明した。よってER β 刺激薬は前立腺肥大症に対する新たな治療戦略となり得ることが示された。 今回はラットBPH <i>in vivo</i> モデルにER β 刺激薬の検証を経た新たな知見であり、本知見をもとにさらに研究を発展させることで、将来、ER β を介した前立腺炎に対す抗炎症作用ならびに前立腺炎に伴う下部尿路症状に関する病態薬理学的メカニズムの解明やER β 刺激薬のBPHに対する臨床応用へつながることが期待される。よって、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 (課)・論	第584号	氏名	溝口晋輔
審査委員会委員	主査氏名	花田 礼子	
	副査氏名	猪倉 久	
	副査氏名	岸田 哲子	
<p>学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から本研究の目的、方法、結果、考察について下記の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 50歳を過ぎても前立腺肥大症に罹患しないグループに何か共通した特徴はあるか? 2) 非細菌性前立腺炎は全前立腺炎の何パーセントくらいを占めるか? 3) ERβ刺激薬である3α-Adiolはどのような構造を持つか? 4) 本研究を実際にヒトの前立腺肥大症の治療に応用するには、それまでにどのような研究ステップが必要か? 5) ホルマリンを直視下で前立腺に注射した後、組織の固定は見られなかったか? 6) 「炎症」をどのように定義しているのか? 7) 動物の屠殺時所見で前立腺間質に何故肥満細胞がたくさん集積したのか? 8) Non-bacterial prostatic inflammationの原因は何か? 9) Formalin-induced prostatic inflammationモデルはスタンダードモデルか? また、急性炎症モデルか? 慢性炎症モデルか? 可逆的モデルか? 非可逆的モデルか? 10) ERα、ERβの正常前立腺組織での発現量はどうなっているか? 11) ERα、ERβの炎症以外の機能的相違は? 12) 3α-Adiolの経口投与は1回のみか? 連日投与か? 13) Fig. 2BのFormalin-induced prostatic inflammationモデルの前立腺HE染色において、mast cell やリンパ球の浸潤があると論文中に記載があるが、それぞれのマーカーとの共染色などにて確認したか? 14) NGFのqPCRを行っているが、膀胱粘膜組織を採取した際に神経終末も含まれているのか? Overactive bladder (OAB) のマーカーとなる尿中NGFタンパク量の測定は行ったか? 15) Formalinを投与した前立腺では局所のみで炎症が生じているのか? そのLobe全体に炎症が波及しているのか? 16) BPHとLUTSの神経学的クロストークに関して、BPHの炎症が神経系を介してNGFを活性化させる際の分子メカニズムについてどう考えているか? また、DRGの炎症は認められるか? 17) BPHによるLUTSに関しては、ホルモンを介した炎症性作用以外に、交感神経系の作用があるが、ERβアゴニストによる交感神経系への作用はどうか? <p>これらの質問に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって、審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。