

公益財団法人 中山人間科学振興財団 研究助成金 活動報告書

「社会脳のヒューマンサイエンス」

2015(平成 27)年度 「海外渡航助成」

ストレス応答性転写因子 AP-1 ネットワーク解析に基づく、  
慢性炎症と前立腺肥大症(BPH)の発病、進展機構の解明

佐々木 豪

Sasaki Takeshi, MD

ノースショア大学ヘルスシステム研究所

NorthShore University HealthSystem Research Institute,

Evanston, IL, USA

ポスドクトラルフェロー

Postdoctoral fellow

## [背景]

前立腺は、男性ホルモン依存性に発生および増殖し、副生殖腺としての機能を果たしたのち、加齢による男性ホルモン低下にもかかわらず、過形成(肥大症)あるいは癌といった増殖性病変を高頻度に起こす興味深い臓器である。前立腺肥大症(Benign Prostate Hyperplasia; BPH)は高齢男性の排尿障害(夜間頻尿、頻尿、尿意切迫感)の主たる原因であり、罹患率が高く、良性疾患であるものの高齢者の生活の質を低下させる。BPHの危険因子として、加齢、遺伝的要因、食事、生活習慣病(肥満、高血圧、糖尿病)が挙げられる。急速に高齢社会が進行し、食生活が欧米化した日本で患者数および医療経済面からみても重要な疾患と言える。BPHの治療薬や手術療法は目覚ましく進歩したが、BPH自体の発病・進行機構は未だ明らかではなく、主な治療法は症状を緩和することに過ぎない。

古くからBPHの組織学的検討では間質成分が75%を占めることが知られており<sup>1</sup>、私が所属する三重大学腎泌尿器外科講座では、前立腺間質内の線維成分が多いほど症状が進行しやすく、手術に移行する割合が高いことを報告した<sup>2</sup>(図1)。我々は前立腺間質の線維化が病状進行に関与していると考えている。さらに、胎生期の前立腺間質の持つ前立腺誘導能が証明されていることから<sup>3</sup>、肥大結節の発生機序においても、間質の重要性が注目されている。

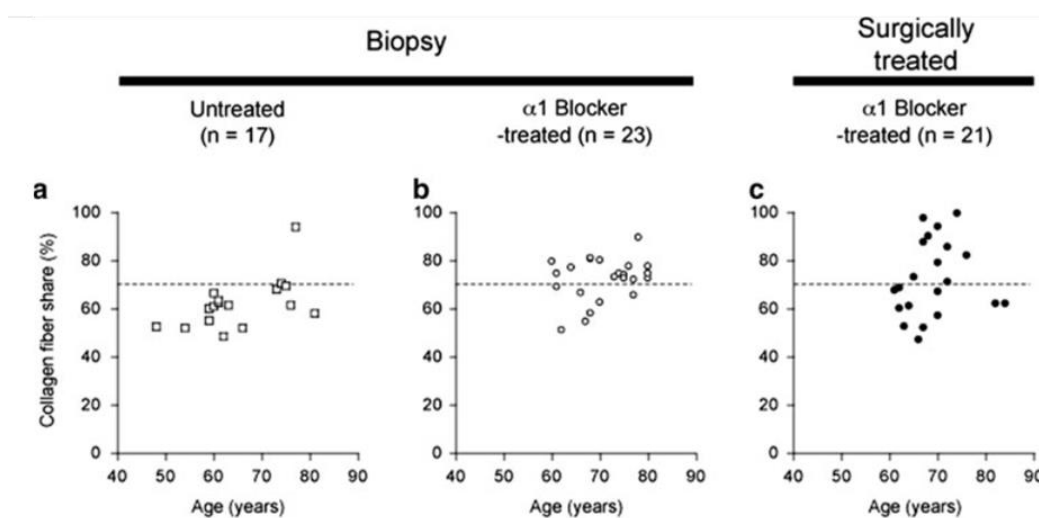


図1 マットソントリクローム染色法によるコラーゲン線維占拠率の比較検討  
未治療群(a)、内服治療群(b)、手術群(c)を示し、コラーゲン線維占拠率は、 $a \ll b \ll c$ の順番に多くなっている。

[研究目的]

近年、BPHにおける間質の増生および線維化のメカニズムとして、慢性炎症が大きく関与していることが明らかとなり<sup>4</sup>、炎症により活性化した間質細胞が組織リモデリングを惹起し、前立腺増殖性疾患に寄与する可能性が示唆されている。全身のあらゆる臓器での慢性炎症の原因として、肥満を中心として発症するメタボリックシンドロームが深く関与することが注目されている<sup>5</sup>。私の留学先ではこれまでに、ヒト前立腺組織を用いた検証から、BPHの病勢進行と慢性炎症（特に、ストレス応答転写因子AP-1ネットワーク）との関連性を報告している（図2；Ref6より改訂引用）<sup>6</sup>。そこで今回は、メタボリックシンドロームとBPHに関する疫学的報告に着目し<sup>7</sup>、遺伝子改変マウス（*Ob/Ob*）による肥満/メタボリックシンドローム-BPH類似モデルの解析を、慢性炎症（ストレス応答転写因子AP-1ネットワーク）という観点から紐解くことを目的としている。私は、このモデルにおいて、AP-1ネットワークに制御される肥満/メタボリックシンドローム-慢性炎症-前立腺間質の線維化という新たなBPHの発病・進行機構を解明し、BPHの新規治療かつ発病予防に寄与できればと考えている。

図 2. ストレス応答転写因子 AP-1 ネットワークの比較検討

前立腺肥大症疾患群と非疾患群の前立腺組織サンプルを RT-PCR で比較し、発現が上昇していた上位 30 種類の遺伝子を示した。上位 30 種類のうち AP-1 因子およびその下流シグナルに関与する因子が 10 種類（FOSB, ATF3, IL8, EGR1, FOS, HBEGF, IL6, EGR3, MMP1, JUN）存在した。

Gene Symbol	Fold-Change	Gene Symbol	Fold-Change
FOSB	4.5	HSPH1	2.7
ATF3	4.2	MIR23A	2.7
SELE	4.0	HBEGF	2.7
IL8	3.9	RASD1	2.7
TRIB1	3.5	GDF15	2.6
RND1	3.5	MIR21	2.6
EGR1	3.4	IL6	2.6
DNAJB1	3.4	RGS16	2.6
FOS	3.3	BAG3	2.6
C2CD4B	3.1	EGR3	2.5
MIR27A	3.1	HSPA6	2.5
FAM71A	3.1	RLN1	2.5
HSPA1B	3.0	MMP1	2.5
SOCS3	2.9	MT1E	2.5
NR4A1	2.8	JUN	2.4

## [研究方法]

### *Ob/Ob* マウス前立腺肥大症類似モデルにおける治療介入、非介入評価法

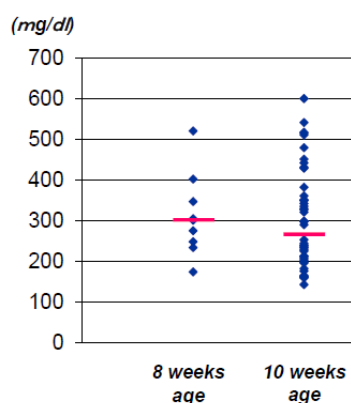
6-8 週齢の *Ob/Ob* マウス (C57BL/6J Lep<sup>ob</sup>, Jackson Laboratories) を購入し、週 1 回の採血を行う。治療群としてレプチンポンプ (ALZET<sup>®</sup> Osmotic Pumps)、5 $\mu$ g/day/mouse を 10 週齢および 18 週齢で皮下移植したモデルも作製し、未治療群に対しては偽手術を施行する。皮下移植後 4, 8, 12, 24 週でと殺を予定している。

## [結果]

### (1) *Ob/Ob* マウス血糖値評価の結果

8, 10 週齢 *Ob/Ob* マウスの血糖値を右図に示す。マウスの糖尿病診断基準 (随時血糖 250mg/dl 以上) に照らし合わせると、約半数のマウスは糖尿病を合併していた (右図)。

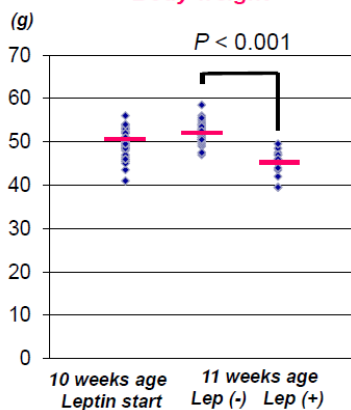
### Non-fasting blood glucose level



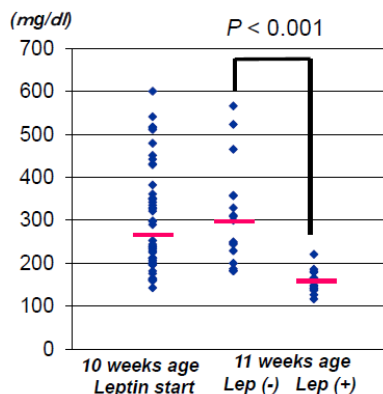
### (2) *Ob/Ob* マウスレプチンポンプを用いた体重および血糖値の評価

10 週齢 *Ob/Ob* マウスにレプチンポンプを移植すると、コントロール群と比較し、有意に体重および血糖値が漸減した (右図)。

### Body weight

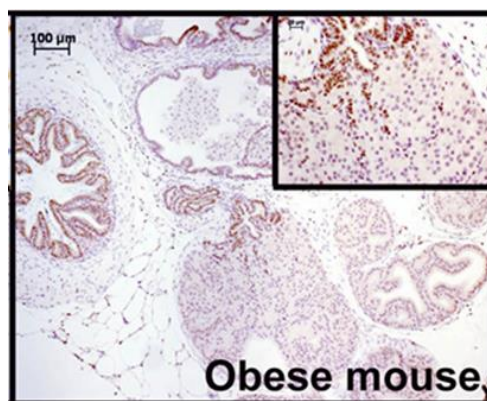


### Non-fasting blood glucose level



### (3) 未治療 *Ob/Ob* マウス前立腺およびアンドロゲン受容体 (androgen receptor, AR) 染色による評価

未治療 *Ob/Ob* マウスの前立腺上皮および間質は過形成を呈し、炎症細胞の集積を伴っていた。AR 受容体の発現は低下していた (右図)。



#### [考察]

本研究では、*Ob/Ob* マウス前立腺肥大症類似モデルにおいて、前立腺上皮および間質の過形成を認め、炎症細胞の集積を伴っていることが確認された。すなわち、肥満-慢性炎症-前立腺間質の変化という関連性が示唆された。また、*Ob/Ob* マウス治療群として、レプチンポンプの皮下移植を行い、すべてのマウスで肥満抑制効果が認められ、治療群として評価が可能であることが示された。以上の結果から、*Ob/Ob* マウス前立腺肥大症類似モデルのレプチン治療群、未治療群を評価することで、慢性炎症、特にストレス応答転写因子 AP-1 ネットワークが BPH の発病・進行機構に関与しているのではないかという課題を、今後さらなる検証を進めていくこととする。

#### [今後の課題]

今後は *Ob/Ob* マウス前立腺肥大症類似モデルにおいて、治療群、未治療群における慢性炎症性変化を、ストレス応答転写因子 AP-1 ネットワークという観点から比較し、慢性炎症と前立腺間質組織リモデリングを明らかにすれば、BPH の新規治療かつ発病予防に寄与する可能性が高いと思われる。

#### [参考文献]

- 1 Lepor H, Tang R, Meretyk S, *et al.* Binding and functional properties of alpha 1 adrenoceptors and area density of smooth muscle in the canine prostate. *J Urol* 1992;148(4):1310-1313.
- 2 Imamura T, Ishii K, Kanda H, *et al.* Structural changes in alpha1-adrenoceptor antagonist-treated human prostatic stroma. *Clin Exp Med* 2010;10(2):99-106.
- 3 Norman JT, Cunha GR, Sugimura Y. The induction of new ductal growth in adult prostatic epithelium in response to an embryonic prostatic inductor. *Prostate* 1986;8(3):209-220.
- 4 Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, *et al.* Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol* 2003;43(2):164-175.
- 5 Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444(7121):860-867.
- 6 Lin-Tsai O, Clark PE, Miller NL, *et al.* Surgical intervention for symptomatic benign

prostatic hyperplasia is correlated with expression of the AP-1 transcription factor network. *Prostate* 2014;74(6):669-679.

- 7 Gacci M, Corona G, Vignozzi L, *et al.* Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2015;115(1):24-31.

[謝辞]

留学するにあたり、助成を頂きました公益財団法人中山人間科学振興財団の関係各位に深く感謝申し上げます。また三重大学腎泌尿器外科分野・杉村芳樹教授、ノースショア大学ヘルスシステム研究所・Simon W. Hayward教授ほか、お世話になりました方々にこの場をお借りして厚くお礼申し上げます。