

氏名	吉岡 克郎
学位の種類	博 士 (生物工学)
学位記番号	博 甲 第 8175 号
学位授与年月日	平成 29年 3月 24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	生命環境科学研究科
学位論文題目	前臨床精巣痛評価モデル確立に関する研究

主査	筑波大学教授	理学博士	繁森 英幸
副査	筑波大学教授	工学博士	王 碧昭
副査	筑波大学准教授	博士 (農学)	臼井 健郎
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	山田 小須弥

論 文 の 要 旨

男性の尿生殖器病態における精巣痛は、精巣上体炎・精巣炎・精巣捻転・外傷・精管切除・前立腺炎等にて認められる。前立腺炎の大部分を占める非細菌性慢性前立腺炎では、治療のために抗生物質、抗炎症薬、 α_1 blocker 等が慣習的に使われるものの、有効性は限定的である。非細菌性慢性前立腺炎は、尿路感染のない尿生殖器の痛みとして定義される男性の慢性症候群であり、精巣痛をはじめ、会陰部・陰茎・膀胱部等の骨盤臓器の疼痛を症状とし、著しくQoLを低下させる。また頻尿等の排尿機能異常も呈する。発症メカニズムは、骨盤臓器支配神経の異常興奮、骨盤底の過緊張、自己免疫応答等複数の説が提唱されているが、詳細は解明されておらず、効果的な治療薬と病態機序解明のニーズが高い。精巣痛を反映した前臨床評価モデルの報告はなく、精巣痛評価モデルの構築により非細菌性慢性前立腺炎をはじめとする精巣痛病態の治療薬創出が可能になると考えられることから、著者は前臨床精巣痛評価モデルの確立を目的として研究を行った。前臨床の疼痛評価は、一般的に覚醒下における行動評価で検討される。そこで、まずは疼痛惹起物質として汎用される酢酸を刺激溶液として選択し、雄性ラット精巣内に処置後の自発行動を観察した。1%以上の酢酸処置により、下腹部を床に押し付ける等の自発的な疼痛行動が惹起され、精巣重量の増加と硬化が認められたことから精巣の炎症が示唆された。インドメタシンは同疼痛行動を抑制し、カプサイシン感受性C-fiber一次求心性神経を脱感作したラットでは、同疼痛行動が消失した。また非細菌性慢性前立腺炎では頻尿も認められることから、同処置の排尿機能への影響を覚醒下連続シストメトリーで検討した結果、疼痛行動を惹起する濃度の酢酸精巣内処置により膀胱容量の減少が認められた。インドメタシンおよびカプサイシン前処置は、同膀胱容量の減少を抑制し、カプサイシン前処置ではほぼ完全に抑制された。本評価モデルは炎症を伴うことが示唆されたことから、急性

精巣炎や精巣上体炎に対する治療薬候補の評価に有用な可能性が考えられた。またカプサイシン感受性 C-fiber 一次求心性神経の寄与から、本評価モデルは非細菌性慢性前立腺炎病態の一部を反映すると考えられるが、NSAIDs 応答性から臨床予測性としては必要条件的であり、化合物の精巣痛鎮痛作用等の有無を比較的早期に評価するのに有用な可能性が考えられた。以上、酢酸精巣内処置による精巣痛行動と膀胱容量減少を呈する評価モデルを構築した。一方で、Nerve growth factor (NGF) は、末梢求心性神経の活性化により疼痛を惹起することが知られている。非細菌性慢性前立腺炎患者における前立腺液・精漿中NGFレベルの上昇や、NGF濃度と疼痛の相関が報告されていることから、NGF溶液のラット精巣内処置を検討した。30 µg/mL以上の NGF 溶液を精巣内処置することにより、主に後肢で身体を掻く自発行動が惹起され、本行動はモルヒネにより抑制されたことから疼痛行動であることが示唆された。また、肥満細胞脱顆粒剤 compound 48/80 の前処置およびインドメタシン処置は同行動に影響を与えなかったが、同行動はカプサイシン前処置により抑制されることを見出した。覚醒下連続シストメトリーにて、疼痛行動を発現する濃度とほぼ同等の濃度のNGF精巣内処置により膀胱容量の減少が認められ、同膀胱容量の減少はカプサイシン前処置により抑制された。カプサイシン感受性C-fiber 一次求心性神経の寄与および薬剤応答性から、本評価モデルは非細菌性慢性前立腺炎の臨床病態に比較的類似した評価モデルである可能性が考えられた。以上のことから、NGF精巣内処置により精巣痛行動と頻尿を呈する評価モデルを構築した。骨盤臓器においては、大腸と膀胱の機能連関のように1つの臓器の刺激が求心性神経の活性化を介して別の臓器の機能異常を惹起する神経クロストークが知られている。本研究の2つの精巣痛評価モデルにおいて、精巣痛行動とほぼ並行して膀胱容量が減少する機能的連関が示されたが、膀胱重量や膀胱の所見には特に変化がなく、カプサイシン感受性C-fiber一次求心性神経が寄与したこと、また神経解剖学的知見等から、精巣から膀胱への神経クロストークが機序である可能性が示唆された。以上のことから、ラットを用いた前臨床精巣痛評価モデルを確立することができている。

審 査 の 要 旨

本研究において、酢酸処置やNGF処置を行うことによりラットを用いた前臨床精巣痛評価モデルが確立された。この2つの精巣痛評価モデルは、非細菌性慢性前立腺炎等をはじめとする精巣痛やそれに伴う頻尿に対する治療薬候補の探索の上で、有用な前臨床評価モデルとなりうると考えられ、新規治療薬創出への貢献が期待される。加えて、本研究により示唆された精巣から膀胱への機能的連関の発見は、非細菌性慢性前立腺炎の排尿機能に関する病態機序解明の進展に貢献できること、また臨床病態にて精巣痛が頻尿症状に寄与する可能性が期待されることから、博士論文研究として高く評価できる。

平成 29年 1月 26日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。