

氏名（本籍） <sup>にしした</sup>西下 <sup>のりふみ</sup>憲文（岡山県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 708 号

学位授与日付 令和 4 年 3 月 10 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学位論文題目 Anti-inflammatory effect of tadalafil, a phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitor, in autoimmune prostatitis

審査委員 教授 森谷 卓也 教授 大友 孝信 教授 友田 恒一

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

前立腺炎には様々な発症機転があり、最近では自己免疫性の機序が注目されているが、その詳細については解明されていない点が多く、確たる治療法も確立されていない。そこで、最もヒトの前立腺炎の病態を反映すると考えられるモデルを使って、前立腺肥大症などの治療に用いられているホスホジエステラーゼ 5(PDE5)阻害薬による治療効果の検討を行なった。PDE5 阻害薬を選択した理由は、PDE5 が前立腺に局在を有することと、本製薬に炎症抑制効果が期待できるためである。前立腺炎モデルは Wistar ラットの前立腺をホモジナイズし、C57BL/6 マウスに皮下投与することにより作成した。10 週間の PDE5 阻害薬経口投与群と非投与群（モデルマウス群）の 2 群に分け、投与後 1、5、10 週目の時点で、それぞれ病理組織学的変化、サイトカインプロテオソーム解析による生化学的変化と、免疫組織学的な解析を行なった。モデルマウスでは前立腺組織の炎症反応がみられ、線維化が経時的に進行したが、投与群ではそれらが抑制されていた。また、投与群ではモデルマウスに比して M-CSF、CCL2、CCL3、CXCL2、TREM-1、TIMP-1 の発現が有意に低下するとともに、免疫組織学的にもそれらの発現が治療により目立たなくなっていることが確認された。以上のことから、PDE5 阻害薬は前立腺炎における炎症反応や線維化の進行を抑制することが明らかにされ、前立腺炎に対する治療薬となりうる可能性があるものと考えられた。現在までに、実臨床において PDE5 阻害薬の効果に関する検討はなされておらず、今回の研究によって新しい治療適応が創出される可能性を初めて示したこと、さらにその作用機序を解明することができた点はこれまでに報告がなく、本研究の独創性を示す新知見であるものと思われた。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会においては、学位申請者からパワーポイントを用いて、学位論文の背景、研究の目的、方法、結果ならびにその科学的解釈について 15 分間の説明がなされた。学位審査委員からは、本薬剤を選定した理由の確認、研究デザインに関する質問（2 群とも病変を作成しているが正常群を設置して投与群・治療群と比較することの必要性、ともに病変作成の直後から観察を開始しているが線維化が形成された後に投与を開始した結果についても確認することの必要性）、炎症の浸潤細胞や、サイトカインの種類について、直接的に証明を行う必要性とその手法、線維化をスコア化する試みの必要性、自己免疫のターゲットとなる細胞の種類と評価法について、薬剤の投与量の妥当性や副作用に関する解析、血管に対する効果と今回の実験結果に対する影響の有無、実地臨床における類似研究の有無と本研究の新規性、などについての質問・意見が出された。申請者本人は、それらの質問・意見の意味をよく理解し、すでに明らかにされている研究背景、本研究で新たに明らかになったことと、未解明で今後の課題とすべきことに分けて、適切に応答、議論を行うことができた。審査会を通じて、本研究は申請者本人が主体となり遂行したものであること、その内容を的確に伝える能力と技能を有していること、今後独立して研究を遂行する能力を有していること、さらに学問に対する真摯な態度を持ち合わせていること、が確認できた。以上、本研究は学術的重要性、研究手法の妥当性と応用性、結果の分析と考察内容ともに、学位授与に値するものであると評価できた。発表能力、質疑応答能力、研究遂行能力いずれも十分に有しており、審査委員全員による合議の結果、本申請者の学位審査は合格と判定した。