

## 論 文 内 容 要 旨

Regeneration of rat corpora cavernosa tissue by  
transplantation of CD133<sup>+</sup> cells derived from  
human bone marrow and placement of  
biodegradable gel sponge sheet.

(ヒト骨髄由来 CD133 陽性細胞移植とアルギン酸  
ゲルシートを用いた新たなラット陰茎再生)

Asian Journal of Andrology, 19(2): 203-207, 2017.

指導教員：松原 昭郎 教授  
(医歯薬保健学研究科 腎泌尿器科学)

井 上 省 吾

勃起不全 (erectile dysfunction; ED) 患者は近年増加し、成人男性の 5~20% にも達する。現在のところ、ED 治療として主に PDE5 阻害剤が使用されているが、糖尿病性 ED などでは神経障害と血管障害がともに起こっているため、PDE5 阻害剤の治療効果が低く難治性 ED となることが多い。また、薬剤の効果は一時的であり、副作用により心疾患を有する患者には使用できない問題点もある。このように PDE5 阻害剤が無効な神経性および血管性 ED に対しては、既存の治療では限界があり、新たな治療戦略が求められている。CD133 陽性細胞は、従来用いられていた CD34 陽性細胞よりもさらに増殖能や分化能が高く、血管新生や神経再生に対してより高い効果が期待されている。本研究では、薬剤抵抗性重症 ED への治療応用を目指し、ヒト骨髄由来 CD133 陽性細胞移植による陰茎海綿体の組織再生効果について検討した。

8 週齢雄ヌードラットの片側陰茎白膜 (2×2 mm) を陰茎海綿体と一塊に切除し、陰茎海綿体損傷モデルを作成した。切除したのみの群 (切除群、n=8) に加えて、切除部位に足場としてアルギン酸ゲルシートを貼付した群 (シート群、n=6)、貼付したシートに CD133 陽性細胞を移植した群 (CD133 移植群、n=9)、および sham 手術を施行した群 (対照群、n=5) を設定した。12 週後 (20 週齢) の時点で、major pelvic ganglion の電気刺激を行い、陰茎海綿体内圧

(intracavernous pressure; ICP) と平均動脈圧 (mean arterial pressure; MAP) の比を測定し、陰茎海綿体再生の程度を機能的に評価した。再生した組織を H.E.染色標本で、抗  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA)抗体および抗 S-100 抗体を用いた免疫染色により、血管平滑筋およびシュワン細胞など神経細胞の再生を評価した。再生メカニズムを解明するために、CD133 移植群およびシート群において、アルギン酸ゲルシートを移植後 4 日目に摘出し、定量リアルタイム PCR 法により血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor; VEGF)や神経成長因子 (Neural growth factor; NGF)の発現を解析した。

ICP/MAP の平均値は、切除群  $0.0580 \pm 0.0831$ 、シート群  $0.2564 \pm 0.0960$ 、CD133 移植群  $0.3426 \pm 0.0831$ 、対照群  $0.3723 \pm 0.1051$  であった。シート群の ICP/MAP は切除群と比較して有意な改善を認めなかったが ( $p=0.1318$ )、CD133 移植群および対照群の ICP/MAP は切除群に比較して有意に高く (CD133 移植群  $p=0.0238$ 、対照群  $p=0.0280$ )、CD133 陽性細胞移植による機能的再生効果が示唆された。

H.E.染色標本では、切除群とシート群において組織欠損部は線維化組織に置き換えられており、陰茎海綿体の組織再生を認めなかったが、CD133 移植群では対照群と同等の組織再生を認めていた。抗  $\alpha$ -SMA 抗体および抗 S-100 抗体による免疫染色では、切除群において血管平滑筋や神経組織はほとんど認められなかった。シート群では血管平滑筋や神経組織はほとんど再生されておらず、

構造も対照群と異なっていた。CD133 移植群においては、血管平滑筋や静脈洞も再生されており、静脈洞の外側に神経組織も再生されていた。NGF および VEGF の定量リアルタイム PCR 法による解析では、CD133 移植群はシート群よりも NGF ( $p=0.0309$ ) および VEGF ( $p<0.0001$ ) の有意な発現上昇を認めた。以上の結果より、ラット内因性の **growth factor** の **upregulation** により、陰茎海綿体の組織再生が促進されたことが示唆された。

CD133 移植群は対照群と同等の陰茎海綿体の機能的および組織学的な再生効果を認めた。CD133 陽性細胞は、VEGF や NGF の分泌による間接的な作用により再生を促進し、血管新生や神経再生が実現した可能性が考えられた。ヒト骨髄由来 CD133 陽性細胞移植は、陰茎海綿体再生に関する新規的な治療選択肢になりうることが示された。