

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11172

研究課題名(和文) 骨盤内臓器神経クロストークの病態解明と難治性骨盤痛症候群における新規治療法の開発

研究課題名(英文) elucidating the pathophysiology of chronic pelvic pain syndrome via neural cross-sensitization among pelvic organs and development of new treatment

研究代表者

川守田 直樹 (Kawamorita, Naoki)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：00617524

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：慢性骨盤痛症候群は膀胱に炎症所見がないが、痛みを呈する難治性疾患である。この病態解明のため、骨盤の臓器に炎症が他の骨盤臓器に関連症状を引き起こす「骨盤内臓器神経クロストーク」に着目し、子宮内膜症モデルラット(Endoラット)を用い病態の解明と治療ターゲットの探索を行った。Endoラットは膀胱と脊髄後根神経節(DRG)侵害化学物質受容体の1つであるTRPA1が有意に上昇し、膀胱過活動を示した。さらに、薬物で閉経させることにより、膀胱過可動が減弱し、TRPA1の発現が低下していることを確認した。このことは、子宮内膜症患者の排尿症状が神経クロストークによって引き起こされる病態の一因と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性骨盤痛症候群は膀胱内に炎症や器質的病変が無いにもかかわらず、膀胱痛などの症状を呈する難病である。その病態を解明するために、骨盤内のある臓器に炎症があると、他の骨盤臓器に影響を与える「骨盤内臓器神経クロストーク」に着目した。また、疫学研究から、子宮内膜症患者の多くが、膀胱痛を呈する難病である間質性膀胱炎と診断されることから、動物病態モデルの子宮内膜症モデルを用いた。

本研究で、子宮内膜症ラットは、膀胱と脊髄において障害化学物質受容体の一部が過剰に発現され、膀胱知覚過敏・過活動を呈していること、薬物で子宮内膜症を加療すると、この受容体の過剰発現が改善され、膀胱障害も改善することを見出した。

研究成果の概要(英文)：Chronic pelvic pain syndrome (CPPS) is one of the intractable diseases defined as the occurrence of persistent pelvic pain in the absence of other identifiable cause such as infection or cancer in the bladder. In order to, elucidate the pathology, we paid attention cross-sensitization among pelvic organs which means the theory of pathology that one pelvic organ with pathogen causes significant effects on another non-inflammatory pelvic organ.

The bladder hypersensitivity and significantly high level of TRPA1 in the bladder and the dorsal route ganglions bladder were demonstrated in the endometriosis rats. Once LH-RH antagonist was injected to treat endometriosis, bladder function was ameliorated and the level of TRIPA1 at the bladder and DRG was resumed, suggesting that endometriosis caused bladder hypersensitivity via hyperfunction of TRIPA1 in association with cross-sensitization among the pelvic organs.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：慢性骨盤痛症候群 骨盤内臓器神経クロストーク 子宮内膜症 膀胱痛

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性骨盤痛症候群 (CPPS) は膀胱部に強い持続痛を主訴にするが、尿路に感染や炎症所見を認めない症候群であり、難治性である。骨盤内のある臓器に炎症が生じると、他の正常な骨盤内臓器の知覚過敏を引き起こしたり、疼痛を生じさせる「骨盤内蔵神経クロストーク」の概念が提唱され、CPPS の病態との関連が示唆されていた。動物の病態モデルを用いた、基礎実験では、腸炎を引き起こしたラットモデルでは、膀胱の知覚過敏や頻尿を引き起こすこと。そのメディエーターが神経成長因子であることが報告された (J Urol. 195(6):1920-6)。疫学調査では、子宮内膜症患者の 30% 程度が、CPPS を有しているとの報告があり、CPPS と子宮内膜症の関連においても「骨盤内蔵神経クロストーク」の関連が示唆されていた。

2. 研究の目的

(1) 子宮内膜症モデルラットにおいて、膀胱症状 (知覚過敏・疼痛行動・頻尿など) が引き起こされるか検証する。

(2) 子宮内膜症ラットにおける、膀胱・神経 (脊髄神経後根節) における、ケミカルメディエーターを探索する。

(3) 子宮内膜症ラットに子宮内膜症の治療介入により、症状の改善、メディエーターの変化の有無について検証する。

3. 研究の方法

子宮内膜症ラットを病態モデルとして用いて、膀胱機能障害を膀胱内圧測定により生理学的に検証する。膀胱機能障害を引き起こすケミカルメディエーターを、膀胱、脊髄後根神経節における mRNA の発現により探索する。子宮内膜症が、膀胱機能障害を引き起こすことの論拠として、LH-RH アンタゴニスト投与により、子宮内膜症治療モデルを作成し、膀胱機能障害の改善の有無、ケミカルメディエーターの変化 (低下) を確認する。具体的には以下の方法で行う

(1) 双角子宮の片側を切除し、粘膜面を腹膜につけて自家移植することにより作成した。膀胱瘻を作成し、膀胱内に生理食塩液とアリルイソシオシアネート (TRPA1 刺激薬) 溶解液を持続注入し、排尿間隔を測定し、膀胱機能を評価した。

(2) 子宮内膜症ラットの膀胱、脊髄後根神経節の TRPA1 の mRNA の発現を、qPCR で偽手術ラットと比較する。

(3) 子宮内膜症ラットに LH-RH アンタゴニストを投与し、子宮内膜症治療群を作成し、(1)(2) により改善効果を検証する。

4. 研究成果

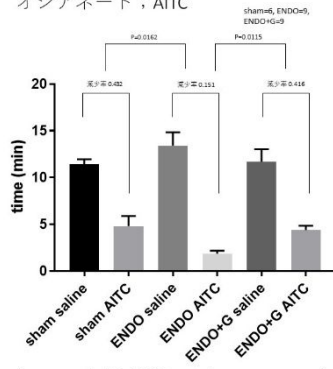
(1) 子宮内膜症モデルでは、自科移植した子宮片がチョコレート嚢胞を形成していた。この病態モデルと偽手術モデルとの比較において、生食注入での排尿間隔には差がなかった一方で、アリルイソシオシアネート注入では、有意に病態モデルが頻尿になり、膀胱知覚過敏の増悪を認められた ($P=0.016$ 、図 1)

(2) 子宮内膜症が膀胱機能障害を引き起こす、ケミカルメディエーターの探索として、TRPV1 (超腸管と膀胱の骨盤内蔵神経クロストークで報告あり) TRIA1 の mRNA の発現を検討した結果、病態モデルで TRPA1 が有意に増加していた。TRPV1 は脊髄後根神経節で増加傾向を認めたが、膀胱では有意な上昇を認めなかった (図 2)

(3) 病態モデルに LH-RH アンタゴニストを投与し子宮内膜症治療群を作成した。治療群はチョコレート嚢胞の形成が有意に少なかった。膀胱機能評価ではアリルイソシオシアネート溶液投与による、頻尿誘発は偽手術群と同等に改善していた。さらに、膀胱、脊髄後根神経節の TRPA1 の発現も偽手術群と同程度に低下していた。

以上の結果から、病態モデルを用いた基礎実験から、子宮内膜症が膀胱知覚過敏を引き起こすこと。ケミカルメディエーターとして、TRPA1 のリガンドが推定されること。LH-RH アンタゴニストにより、子宮内膜症を治療すると、TRPA1 の発現が低下し、膀胱知覚過敏が改善することより、膀胱機能障害の病態を引き起こす誘因が、子宮内膜症であることが示された。

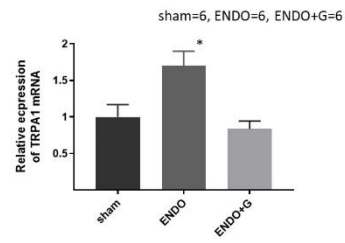
図1 排尿間隔：アリルイソシオシアネート；AITC



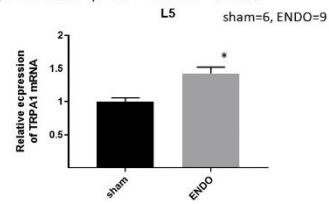
| | 排尿間隔 (min) | | 排尿間隔減少率 |
|---------|------------|--------|---------|
| | saline | AITC | |
| sham | 11.40 | 4.81 | 0.432 |
| ENDO | 13.41 | 1.86 | 0.151 |
| ENDO+G | 11.69 | 4.37 | 0.416 |
| p value | 0.5032 | 0.0039 | 0.0054 |

図2

A) real time qPCR : TRPA1 (膀胱粘膜)



B) real time qPCR : TRPA1 (DRE)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| 林夏穂 surgically induced endometriosis in the pelvic cavity evokes bladder hypersensitivity via Transient Receptor Potential Ankyrin (TRPA1) up-regulation in the rats. 博士論文 |
|---|

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 山下 慎一 (Yamashita Shinichi) (10622425) | 東北大学・大学病院・講師 (11301) | |
| 研究分担者 | 海法 康裕 (Kaiho Yasuhiro) (30447130) | 東北大学・医学系研究科・非常勤講師 (11301) | |
| 研究分担者 | 荒井 陽一 (Arai Yoichi) (50193058) | 東北大学・医学系研究科・教授 (11301) | |
| 研究分担者 | 佐藤 琢磨 (Sato Takuma) (80804856) | 東北大学・大学病院・助教 (11301) | |