

令和 2 年 6 月 29 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：17K11173

研究課題名(和文)黄体形成ホルモンの尿道機能への作用機序の解明と新規治療薬の開発

研究課題名(英文) Effects of luteinizing hormone on the urinary continence mechanism

研究代表者

海法 康裕 (Kaiho, Yasuhiro)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：30447130

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)：閉経後におこる女性腹圧性尿失禁の悪化に関与するのはエストロゲンの減少ではなく、黄体形成ホルモン(luteinizing hormone, LH)の上昇であるとの仮説を立て、LHが尿道機能に与える影響について研究した。LH高値はラットくしゃみ誘発尿禁制反射を有意に抑制したが、GnRHアンタゴニスト投与により、抑制が解除されたことから、LH上昇が尿禁制悪化の一因子であることが判明した。機序としてLH上昇によるPGE2上昇が尿道弛緩に働くと考えられた。現在前立腺癌で臨床使用されているGnRHアンタゴニストは、腹圧性尿失禁の治療薬となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹圧性尿失禁は若年から高齢者まで広く罹患し、生活の質を著しく低下させる疾患であるが、現時点で治療の第一選択となる有効な内服治療薬がなく、新たな治療薬の開発が待たれている。ヒトでは閉経後に腹圧性尿失禁が悪化するため、従来からエストロゲンが尿禁制に関与すると考えられてきたが、エストロゲン補充療法の効果が不十分であることが判明している。

本研究では、尿禁制に影響を与えるのはエストロゲン減少ではなく、黄体形成ホルモンであり、その上昇が尿失禁悪化に関与することを明らかにした、今後の尿失禁治療薬開発の新たなターゲットになると考えている。

研究成果の概要(英文)：The effects of luteinizing hormone (LH) in the urinary continence mechanism was studied. The urethral function was investigated using a postmenopausal rat model with high serum LH concentrations and that given a GnRH antagonist to lower LH concentrations. Serum LH and PGE2 concentrations were measured. Urethral function was evaluated by the sneeze-induced urethral continence reflex experiment.

The parameters of the sneeze-induced urethral continence reflex were significantly decreased in the postmenopausal rat model. Lowering the LH by degarelix/cetrorelix improved the decreased parameters to the same level as in the control group. The PGE2 concentration was significantly increased in the postmenopausal rat group. In conclusion, the increased LH concentration worsened the continence mechanism. This mechanism is probably associated with urethral smooth muscle relaxation caused by an increased PGE2 concentration. A GnRH-antagonist might improve urinary incontinence.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：尿失禁 尿禁制 黄体形成ホルモン GnRHアンタゴニスト ラット 尿道機能

## 1. 研究開始当初の背景

腹圧性尿失禁は、高齢女性を中心にひろく罹患し生活の質を下げる重大な下部尿路疾患である。高齢女性に多い疾患のため、その病態として閉経後のエストロゲン低下に伴う尿道抵抗減弱が注目されてきた。しかし、閉経女性の尿失禁に対するエストロゲン補充療法がこれまで多数試みられてきたが、満足のいく結果が得られていない<sup>1)</sup>。

私たちは根治的前立腺全摘除術の合併症である性機能障害・腹圧性尿失禁について約 15 年間にわたる膨大なアウトカムデータから、術前の血清黄体形成ホルモン (LH) 値が高い症例が、術後尿失禁の回復が不良であることを見いだした<sup>2)</sup>。動物実験では、すでに卵巣摘除(閉経)後のイヌにしばしば観察される尿失禁が GnRH アナログの投与で改善するとの報告がある<sup>3)</sup>が、尿禁制と LH の関連は解明されていない<sup>4)</sup>。

LH 高値は、エストロゲン減少と共に、一般に閉経後の女性にみられるホルモン環境であり、また、ヒト下部尿路にも LH 受容体の存在が証明されている<sup>5)</sup>ことより、我々は、閉経後の尿禁制に影響を与えるのはエストロゲンの減少ではなく、LH が関連しているとの仮説に至った。

## 2. 研究の目的

ラットの閉経モデルを用いて、LH が尿道機能に与える影響を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### ・モデル作成

本動物実験は、動物実験の適正な実施に向けたガイドライン(2006年6月1日日本学術会議)に従い、東北大学動物実験委員会の承認(2015医動-138)を得て行った。

8週(200g前後)のメス Sprague Dawley (SD) ラット、92匹(LHとPGE2測定4群×7匹、くしゃみ4群×10匹、qPCR4群×6匹)を用いた。LH高値の内分泌環境は閉経モデルラット(Ovariectomyラット, OVX群)を作成し、OVXと同時にGnRHアンタゴニストを投与しLH上昇を抑制した治療モデルラット(治療モデルラット, OVX+G群)開腹のみのラット(コントロールラット, Sham群)およびGnRHアンタゴニストの尿道への直接の作用を検討するためShamラットにGnRHアンタゴニストを投与したラット(コントロールラット:Sham+G群)の4群のラットを作成した。

### ・薬剤

本研究ではGnRHアンタゴニストであるdegarelix(Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan)およびcetrorelix(Toronto Research Chemicals Inc. Canada, Toronto)を使用した。投与量に関して、degarelixは2mg/kgの投与で約50日間効果が持続することがわかっており<sup>6)</sup>、注射用水で溶解し2mg/kg(皮下注射)を投与した。cetrorelixは追加実験のくしゃみ誘発尿禁制反射を用いた尿道機能検査でのみ使用し、過去の報告<sup>7)</sup>を参照し、尿道機能検査の4日前と2日前にcetrorelix 200mg/kgを皮下注射した

### ・手術(卵巣摘除術 OVARIECTOMY, OVX)

閉経モデルはOVXで疑似した。メスSDラット(8週200g前後)を全身麻酔下に伏臥位とし、両側側腹部に約1センチの切開から腹腔内に至り、卵巣を体外に誘導し子宮との間で結紮し、両側卵巣を摘出した。開腹のみをおこなったラットをShamラットとした。創部は3-0絹糸で縫合閉鎖し、抗生剤アンピシリン(Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Tokyo, Japan) 10mg/kgと消炎鎮痛薬カルプロフェン(Pfizer Inc., New York, NY, USA) 5mg/kgを皮下注射した。

### (1) 体重測定、子宮重量の測定

各群7匹、計28匹で測定した。子宮の萎縮(重量)と血清エストロゲン濃度が相関することが報告されており、子宮萎縮により、モデル作成の成否を判断した。モデル作成日をday 0とし、day 3, 7, 14, 28, 42における体重を測定した<sup>8)</sup>。またくしゃみ実験を行うday 42において体重増加と子宮重量減少をもって閉経状態を確認した。

(2) くしゃみ実験: 各群10匹、計40匹でくしゃみ実験を行なった。8週のメスSDラットの卵巣を摘除し閉経状態とすると、卵巣摘除後42日目にくしゃみ実験により尿道機能が低下し、尿失禁を起こすことが知られており<sup>9)</sup>、本実験もday 42にくしゃみ実験を行なった。くしゃみ誘発尿禁制反射に対するdegarelixの効果が予想に反した(degarelixでA-UBPに影響しなかった、後述)ため各群5匹、計20匹でcetrorelixを用いてくしゃみ実験の追加実験を行った。

くしゃみ実験の準備: くしゃみ実験に先立ち、ラットを仰臥位に固定し、イソフルラン吸入麻酔下(2-5%)にウレタン(Sigma-Aldrich, Inc. St. Louis, MO, USA)の静脈投与と経路確保のため、外頸静脈にカテーテル(PE-10)(Clay Adams, Parsippany, NJ, USA)留置を行った。次に下腹部正中切開を行い開腹し、膀胱への尿の流入を防ぐために両側の尿管を同定し、これを結紮・切離した。次に膀胱の排尿反射を抑制するために両側の骨盤神経を同定し、膀胱枝を内腸骨静脈レベルで切断した。次に腹圧を測定するために、直腸前面に小切開をおき、圧測定用カテーテルを肛門から直腸の切開創を通して腹腔内に留置した。最後に膀胱を空虚にした。麻酔をウレタン麻酔に切り替え、ウレタン(0.5g/kg)を腹腔内投与し閉鎖した。以上の準備をしたラットを実験台に仰臥位に固定した。麻酔深度維持のため先に留置した外頸静脈のカテーテルよりウレタン(0.1g/kg/injection)を静脈内に適宜追加投与した。

尿道の圧測定(UBP, A-URSの測定): 先端より1mmの部位の側面に圧センサーを有する3.5

FR マイクロチップ圧測定カテーテル (SPR-524, Millar Instruments, Huston, TX, USA) をラットの外尿道口から挿入し尿道に留置した。尿道の圧を正確に測定するため、圧センサーは尿道の3時方向とした<sup>10)</sup>。マイクロチップカテーテルはトランスデューサー (Transbridge 4M, World Precision Instruments, FL, USA) に接続し、ソフトウェア (sampling rate 400 Hz, Chart, AD Instruments, Castle Hill, Australia) とコンバーター (Power Lab, AD Instruments, Castle Hill, Australia) を介して解析した。モニターで圧を測定・確認しながら安静時尿道圧が最大となる中部尿道 (外尿道口から 10~15mm) に先端を留置した。この部位はくしゃみ誘発尿禁制反射がもっとも強く出る部位である<sup>10)</sup>。中部尿道に留置したマイクロチップカテーテルの位置がずれてしまうと正確なデータが収集できなくなるので、実験中に動かないようにカテーテルを固定し、細心の注意を払い実験を行なった。

くしゃみの誘発はラットのひげを1本切り、そのひげを用い鼻腔内をやさしく刺激することで誘発した。くしゃみと同期して尿道では尿禁制のため能動的な尿道括約筋収縮反射 (くしゃみ誘発尿禁制反射) が観察される。このくしゃみ誘発尿禁制反射の振幅 (amplitude of urethral response during sneezing, A-URS) と尿道基線圧 (urethral basement pressure, UBP) を測定し評価した。本実験では約 30 回のくしゃみを誘発し、UBP はくしゃみが出現する直前の尿道圧の平均値 (cmH<sub>2</sub>O)、A-URS は UBP からくしゃみ誘発時の圧力の最大値までの増幅を計測し、その平均値 (cmH<sub>2</sub>O) を計算した。また腹腔内に留置した圧測定用のカテーテルでは基線からくしゃみ誘発時の腹圧の最大値の増幅 (pressure of abdomen, Pabd, cmH<sub>2</sub>O) を測定した。Pabd はくしゃみの大きさとして評価した。

(3) 血清 LH 測定: 各群 7 匹、計 28 匹で測定した。day 0, 3, 7, 14, 28, 42 に外側尾静脈より約 1ml 採血した。採血は血清 LH が上昇しない午前中に行った。1200 G・30 分遠心し血清を -80°C に凍結した後、ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) キットを用いて血清 LH 値を測定した (AKRLH-010S, Shibayagi Co. Ltd., Gunma, Japan)。吸光度測定は Multiskan™ G0 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) を用い、主波長 450 nm、副波長 620 nm で測定した。

(4) 血清 PGE2 測定: PGE2 は子宮平滑筋に存在する PGE2 レセプターに結合することで、平滑筋が収縮・弛緩することが報告されている<sup>11)</sup>。下部尿路において PGE2 は膀胱を収縮させ、尿道を弛緩させると考えられている<sup>12,13)</sup>。そこで本研究では血清 PGE2 を測定した。各群 6 匹、計 24 匹で測定した。血清 LH 測定のため採血していた day 42 の検体を用い、ELISA キット (E-EL-0034, Elabscience Biotechnology Co, Ltd., Wuhan, China) を用いて血清 PGE2 値を測定した。吸光度測定は Multiskan™ G0 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) を用い、主波長 450 nm で測定した。

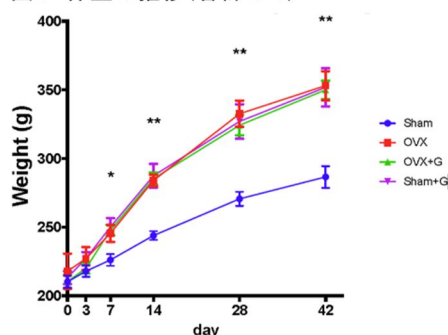
(5) quantitative PCR: 各群 4 匹、計 16 匹につき評価した。LH 受容体の分子生物学的評価のため、day 42 に尿道を摘出し、尿道圧の高い中部尿道のみ切除し RNAlater RNA stabilization Reagent (QIAGEN, Hilden, Germany) に保存した。TissueLyser II (QIAGEN, Hilden, Germany) で破碎後、RNeasy Lipid Tissue Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Germany) を使用し、RNA を抽出した。RNA 濃度は NanoDrop spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) で測定し、波長 260/280 比は 1.9 から 2.1 を採用した。cDNA は抽出した RNA の 1 μg を使い、iScript™ cDNA Synthesis Kit (BIO-RAD Laboratories, Inc., Hercules, CA, USA) を用いて増幅した。内在性コントロールとして GAPDH を用い、LH 受容体をターゲット遺伝子として SYBR Premix Ex Taq™ II (TAKARA Bio Inc., Shiga Japan) を用い、Thermal Cycler Dice Real Time System II (TAKARA Bio Inc., Shiga, Japan) で定量リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 法を行った。LH 受容体の発現量を相対定量法である Ct 法を用いて算出した。

(6) 統計学的解析: 結果は平均 ± 標準誤差で示した。統計解析はソフトウェア GraphPad Prism ver. 7<sup>®</sup>を用いた。過度に大きくくしゃみに関しては腹圧の増幅が平均+2SD 以上のものを省き、小さなくしゃみは腹圧の増幅が 3cmH<sub>2</sub>O 以下のものを省いた<sup>14)</sup>。UBP, A-URS, Pabd の増幅は各ラットの平均を取った。2 群間の比較には Unpaired t test を用いた。4 群間の解析は一元配置分散分析 (1-way ANOVA) を用いて有意差検定を行い、p < 0.05 を統計学的有意差ありとした。

#### 4. 研究成果

(1) 体重測定、子宮重量の測定: 体重は Sham 群と比べ、OVX 群、OVX+G 群、Sham+G 群において day 7 以降有意に上昇していた。(Sham 群 vs OVX 群: day 7: 226.1 ± 4.4 vs 253.3 ± 4.6 (g) P=0.0031, day 14: 243.8 ± 3.2 vs 289.9 ± 3.8 P<0.0001, day 28: 270.6 ± 5.2 vs 340.3 ± 5.7 P<0.0001, day 42: 286.6 ± 2.9 vs 363.0 ± 6.3 P<0.0001, Sham 群 vs OVX+G 群: day 7: 226.1 ± 4.4 vs 247.7 ± 3.6 P=0.0211, day 14: 243.8 ± 3.2 vs 285.3 ± 4.6 P=0.0001, day 28: 270.6 ± 5.2 vs 324.3 ± 7.4 P=0.0006, day 42: 286.6 ± 2.9 vs 350.0 ± 6.8 P=0.0003, Sham 群 vs Sham+G 群: day 7: 226.1 ± 4.4 vs 250.1 ± 6.3 P=0.0093, day 14: 243.8 ± 3.2 vs 287.4 ±

図1 体重の推移(各群 n=7)



8.7  $P < 0.0001$ , day 28:  $270.6 \pm 5.2$  vs  $327.0 \pm 12.5$   $P = 0.0003$ , day 42:  $286.6 \pm 2.9$  vs  $351.9 \pm 13.9$   $P = 0.0002$ 。また、day 42 における子宮重量は Sham 群に比べ、OVX 群、OVX+G 群、Sham+G 群で有意に低下していた (Sham 群 vs OVX 群:  $0.73 \pm 0.03$  vs  $0.12 \pm 0.01$  (g)  $P < 0.0001$ 、Sham 群 vs OVX+G 群:  $0.73 \pm 0.03$  vs  $0.13 \pm 0.01$   $P < 0.0001$ 、Sham 群 vs Sham+G 群:  $0.73 \pm 0.03$  vs  $0.14 \pm 0.01$   $P < 0.0001$ ) (図 1、図 2)

(2) くしゃみ実験

GnRH アンタゴニストとして degarelix を使用した場合、UBP は Sham 群に比べ、OVX 群で有意に低下していた (Sham 群 vs OVX 群:  $30.3 \pm 2.0$  vs  $18.7 \pm 1.6$  (cmH<sub>2</sub>O)  $P = 0.0003$ )、また OVX+G 群、Sham+G 群の UBP は OVX 群より有意に上昇していた (Sham 群 vs OVX+G 群:  $18.7 \pm 1.6$  vs  $31.3 \pm 2.2$   $P = 0.0001$ 、Sham 群 vs Sham+G 群:  $18.7 \pm 1.6$  vs  $28.1 \pm 1.2$   $P = 0.0038$ )。A-URS は Sham 群に比べ、OVX 群で有意に低下していた (Sham 群 vs OVX 群:  $46.8 \pm 5.4$  vs  $32.5 \pm 4.0$  (cmH<sub>2</sub>O)  $P = 0.023$ )。OVX+G 群、Sham+G 群の A-URS は OVX 群と有意差を認めなかった。(図 3、図 4)。追加実験で cetrorelix を使用した場合、A-URS

図2 day42における子宮重量 (各群 n=7)

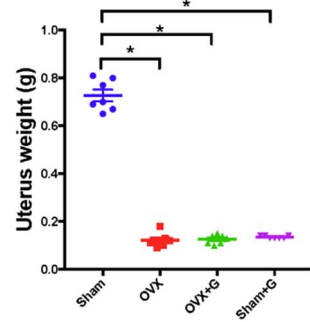


図3 UBP (各群 n=10)

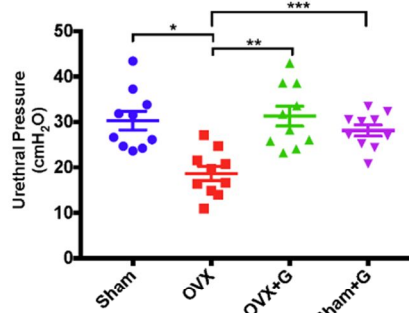
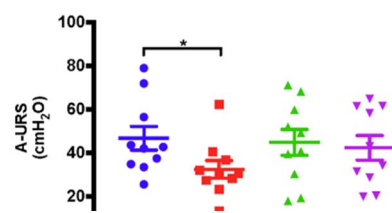


図4 A-URS (各群 n=10)

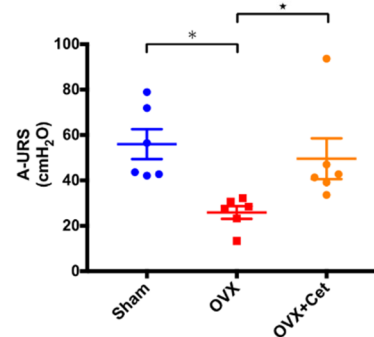


は Sham 群に比べ、OVX 群で有意に低下し、かつ、OVX+G 群の A-URS は OVX 群よりも有意に上昇しているのが確認できた。(図 5)

(3) 血清 LH 測定: 血清 LH 値は Sham 群に比べ、OVX 群において day 14 以降有意に上昇していた (Sham 群 vs OVX

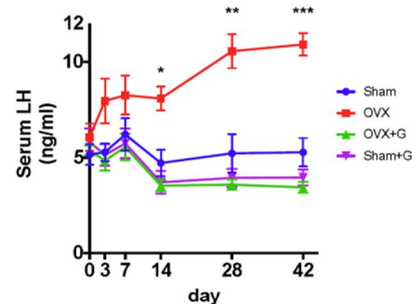
群: day 14:  $4.7 \pm 0.7$  vs  $8.1 \pm 0.6$  (ng/ml)  $P = 0.0018$ , day 28:  $5.2 \pm 0.9$  vs  $10.6 \pm 0.9$   $P = 0.0014$ , day 42:  $5.3 \pm 0.8$  vs  $10.9 \pm 0.6$   $P < 0.0001$ )。また OVX+G 群、Sham+G 群においては day 14 以降、OVX 群と比べ有意に低下していた (OVX 群 vs OVX+G 群: day 14:  $8.1 \pm 0.6$  vs  $3.5 \pm 0.3$   $P < 0.0001$ , day 28:  $10.6 \pm 0.9$  vs  $3.6 \pm 0.3$   $P < 0.0001$ , day 42:  $10.9 \pm 0.6$  vs  $3.4 \pm 0.3$   $P < 0.0001$ 、OVX 群 vs Sham+G 群: day 14:  $8.1 \pm 0.6$  vs  $3.7 \pm 0.6$   $P < 0.0001$ , day 28:  $10.5 \pm 0.9$  vs  $3.9 \pm 0.5$   $P < 0.0001$ , day 42:  $10.9 \pm 0.6$  vs  $3.9 \pm 0.4$   $P < 0.0001$ )。(図 6)

図5 Cetrorelix使用時のA-URS (各群 n=5)



(4) 血清 PGE2 測定: day 42 における血清 PGE2 値は Sham 群に比べ、OVX 群で有意に上昇していた (Sham 群 vs OVX 群:  $159.2 \pm 16.1$  vs  $236.7 \pm 27.9$  (pg/ml)  $P = 0.0047$ )。OVX+G 群、Sham+G 群において、OVX 群と比較し有意に低下していた OVX 群 vs OVX+G 群:  $236.7 \pm 27.9$  vs  $181.3 \pm 13.6$   $P = 0.0289$ , OVX 群 vs Sham+G 群:  $236.7 \pm 27.9$  vs  $172.3 \pm 14.8$   $P = 0.0146$ )。(図 7)。

図6 血清LH値の推移 (各群 n=7)

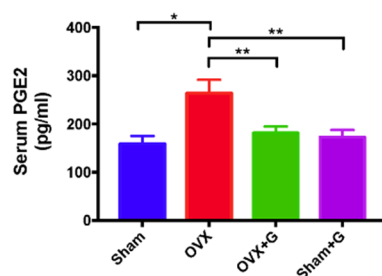


(5) qPCR: Day 42 における LH 受容体 mRNA の発現は Sham 群に比べ、OVX 群で有意に低下していた。OVX+G 群、Sham+G 群においては、OVX 群と比べ、有意差は認めなかった (図 8)。

研究成果のまとめ:

- (1) くしゃみ実験において血清 LH を上昇させた OVX 群での UBP および A-URS が他の群に比べて有意に低下
- (2) OVX 群に GnRH アンタゴさせると (OVX+G 群; 治改善した (degarelix と今回の検討では追究で
- (3) OVX 群での血清 PGE2 がすなわち、卵巣摘除による血清 PGE2 の上昇は中部タゴニスト投与による機能は回復した。

図7 day42における血清PGE2 (各群 n=5)



していた、ニストを投与し血清 LH を低下療モデル) UBP および A-URS は cetrorelix の違いについてはきなかった)

他の群に比べ有意に上昇した。る閉経状態における血清 LH と尿道機能を減弱させ、GnRH アン血清 LH 低下によって、減弱した

考察



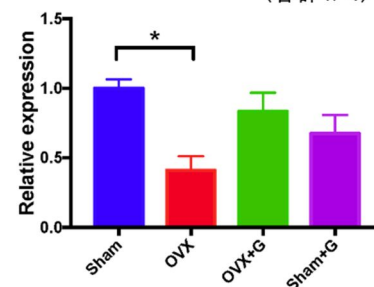
本研究では、LH 高値が尿禁制機構に負の影響を与えていることをラットモデルで証明できた。その機序として、PGE2 を介する尿道平滑筋弛緩が考えられた。LH 高値は女性の閉経後に起こるホルモン環境であり、高齢女性の腹圧性尿失禁に対して、GnRH アンタゴニストなどの LH を抑制する薬剤が新たな治療ターゲットになりうると考えられた。

degarelix を投与した実験で、OVX+G 群では UBP は改善していたが、A-URS に関しては有意な改善が見られなかったことに関して、一因として、OVX+G 群と Sham+G 群では体重が OVX 群と同様に増加していたことが挙げられる。腹圧性尿失禁の原因は多因子であると考えられており、Body Mass Index 高値も原因の一つとされる<sup>15)</sup>。OVX+G 群で A-URS が改善しなかったのは体重増加に伴う、膀胱・骨盤の虚血や神経伝達速度に対する影響も推察される。追加実験で、半減期の短い cetrorelix で体重増加の変化が少ない状況では、A-URS も有意に回復することを確認した。今後の検討は必要であるが、現時点では、LH は UBP および A-URS の両方に作用して尿禁制を悪化させると考えている。

LH の尿道機能への作用に PGE2 が介在に関して、LH が受容体に結合後に起こる反応としては、ホスホリパーゼ C 活性化からイノシトール三リン酸が上昇し PGE2 が上昇する経路と、アデニル酸シクラーゼの活性化からサイクリック AMP が上昇し PGE2 が上昇する経路が報告されている<sup>16)</sup>。ラットおよびヒトの下部尿路において PGE2 は尿道平滑筋を弛緩させ尿道内圧を下げることが報告されている<sup>12, 13)</sup>。これらの報告は、本研究の結果に矛盾しない。また、OVX 群における LH 受容体 mRNA の発現低下は、LH 上昇に対するダウンレギュレーションと考えている。LH 上昇に対する同様の変化はヒトやイヌで確認されている<sup>17)</sup>。

今後も解明すべき問題はあつるものの、近い将来、GnRH アンタゴニストは腹圧性尿失禁の治療となる可能性がある。すでに前立腺癌や乳がんの治療に使われているため、安全性の確保はできており、実現性は高いと考える。

図8 day42におけるLHRmRNAの発現 (各群 n=4)



#### 引用文献

- 1) Robinson D. Estrogens and the Lower Urinary Tract. *Neurourol Urodyn.* 2011;30:754-757.
- 2) Namiki S, Mitsuzuka K, Kaiho Y, et al. Serum luteinizing hormone concentration is significantly associated with recovery of urinary function after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2016;117:450-455.
- 3) Reichler IM, Hubler M, Jöchle W, Trigg TE, Piché CA., Arnold S. The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs. *Theriogenology.* 2003;60:1207-1216.
- 4) Reichler IM, Welle M, Sattler U, et al. Comparative quantitative assessment of GnRH- and LH-receptor mRNA expression in the urinary tract of sexually intact and spayed female dogs. *Theriogenology.* 2007;67(6):1134-1142.
- 5) Tao YX, Heit M, Lei ZM, Rao CV. The urinary bladder of a woman is a novel site of luteinizing hormone-human chorionic gonadotropin receptor gene expression. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1026-1031.
- 6) Broqua P, Riviere PJ, Conn PM, Rivier JE, Aubert ML, Junien JL. Pharmacological profile of a new, potent, and long-acting gonadotropin-releasing hormone antagonist: degarelix. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;301:95-102.
- 7) Broqua P et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Apr;30:95-102.
- 8) Yoshida J, Aikawa K, Yoshimura Y, Shishido K, Yanagida T, Yamaguchi O. The Effects of Ovariectomy and Estrogen Replacement on Acetylcholine Release From Nerve Fibres and Passive Stretch-Induced Acetylcholine Release in Female Rat Bladder. *Neurourol Urodyn.* 2007;1055:1050-1055.
- 9) Kitta T, Haworth-Ward DJ, Miyazato M, et al. Effects of ovariectomy and estrogen replacement on the urethral continence reflex during sneezing in rats. *J Urol.* 2011;186:1517-1523.
- 10) Kamo I, Torimoto K, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. Urethral closure mechanisms under sneeze-induced stress condition in rats: A new animal model for evaluation of stress urinary incontinence. *Am J Physiol Regul Comp Physiol* 2003;285: R356-65.
- 11) Shemesh M. Actions of gonadotrophins on the uterus. *Reproduction.* 2001;121:835-842.
- 12) Sekido N, Kida J, Mashimo H, Wakamatsu D, Okada H, Matsuya H. Promising Effects of a Novel EP2 and EP3 Receptor Dual Agonist , ONO-8055 , on Neurogenic Underactive Bladder in a Rat Lumbar Canal Stenosis Model. *J Urol.* 2016;196:609-616.
- 13) Rahnama'i MS, van Kerrebroeck PE, de Wachter SG, van Koeveeringe GA. The Role of Prostanoids in Urinary Bladder Physiology. *Nat Rev Urol.* 2012;9:283-90.
- 14) Kaiho Y, Chancellor MB, et al. Role of nonadrenergic pathways in sneeze-induced urethral continence reflex in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292:F639-46.
- 15) Lo T, Pue LB, Tan YL, Wu P. Risk factors for failure of repeat midurethral sling surgery for recurrent or persistent stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 2016;27:923-931.
- 16) Choi J, Smitz J. Molecular and Cellular Endocrinology Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin : Origins of difference. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;383:203-213.
- 17) Ponglowhapan S, Church DB, Khalid M. Differences in the expression of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone receptors in the lower urinary tract between intact and gonadectomised male and female dogs. *Domest Anim Endocrinol.* 2008;34:339-351.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Eriguchi T, Kawamorita N, Hayashi N, Satake Y, Izumi H, Kaiho Y, Arai Y.	4. 巻 37
2. 論文標題 High luteinizing hormone weakens urinary continence mechanisms in association with prostaglandin E2 elevation in a postmenopausal rat model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurourol Urodyn.	6. 最初と最後の頁 1294-1301
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/nau.23470.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Eriguchi T, Kawamorita N, Hayashi N, Satake Y, Izumi H, Kaiho Y, Arai Y.
2. 発表標題 High luteinizing hormone weakens urinary continence mechanisms in association with prostaglandin E2 elevation in a postmenopausal rat model.
3. 学会等名 第106回泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江里口 智大
2. 発表標題 「黄体形成ホルモンが尿禁制に与える影響」
3. 学会等名 EBMフォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江里口 智大
2. 発表標題 「尿失禁アップデート」
3. 学会等名 宮城排尿機能研究会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 腹圧性尿失禁予防又は治療剤	発明者 川守田直樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-172339	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

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	川守田 直樹  (Kawamorita Naoki)  (00617524)	東北大学・大学病院・助教   (11301)	
研究分担者	荒井 陽一  (Arai Yoichi)  (50193058)	東北大学・医学系研究科・名誉教授   (11301)	
研究分担者	中川 晴夫  (Nakagawa Haruo)  (80333574)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師   (11301)	
研究分担者	泉 秀明  (Izumi Hideaki)  (80722545)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師   (11301)	