

令和 2 年 4 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11178

研究課題名（和文）アディポサイトカインと下部尿路機能障害

研究課題名（英文）Impact of adipokines on lower urinary tract functions

研究代表者

松川 宜久（Matsukawa, Yoshihisa）

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30378145

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：メタボリックシンドロームでみられるアディポサイトカインの分泌異常、特に善玉アディポサイトカインであるアディポネクチン注目し、その分泌低下が、下部尿路症状（排尿障害）の重症化ならびに膀胱機能（蓄尿機能、排出機能）の低下に影響していることを明らかにした。メタボリックシンドロームでみられる下部尿路症状発生、悪化の詳細な機序は不明であったが、アディポネクチンを介した変化が、その一端と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでメタボリックシンドロームで下部尿路症状や下部尿路機能障害がみられることは報告されていたが、すべてのメタボリックシンドローム症例でみられるわけではなく、そのメカニズムは不明な点多かった。今回、我々はメタボリックシンドロームによって影響を及ぼすアディポネクチンに注目して、下部尿路症状・機能との関連性を検討したところ、有意な相関性を認めた。当研究により、メタボリックシンドロームで発生する下部尿路機能障害発生のメカニズムの一端が明らかとなり、今後の下部尿路症状に対する予防、治療に貢献できるものと考えている。

研究成果の概要（英文）：In this study, we found that the decrease of adipokines secretion observed in metabolic syndrome, especially the decreased adiponectin secretion, has significantly aggravated lower urinary tract symptoms and bladder function (storage and voiding function). We have clarified one part of the mechanism that metabolic syndrome deteriorates lower urinary tract symptoms and functions.

研究分野：下部尿路機能障害

キーワード：アディポネクチン 下部尿路機能障害 下部尿路症状 メタボリックシンドローム 尿流動態検査

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎えて、排尿に関する症状(下部尿路症状:LUTS)を有する人は増加しており、男性では加齢に伴う前立腺肥大などは、LUTSの原因のひとつであるが、近年では、メタボリックシンドロームや生活習慣病もまた、LUTSの増悪因子であるといった報告が散見される。メタボリックシンドロームや生活習慣病による動脈硬化の進行が、膀胱や前立腺など骨盤臓器の慢性虚血を引き起こすことでLUTSが生じると考えられているが、その詳細なメカニズムや、また実臨床において、メタボリックシンドロームによるLUTSを診断する上での有用な指標などはわかっていない。

一方、メタボリックシンドロームの病態の上流には、内臓脂肪の蓄積があり、近年、脂肪細胞から分泌されるサイトカインやホルモン(アディポサイトカイン)が、動脈硬化危険因子となりうる種々の代謝異常を引き起こすばかりではなく、直接に、心、腎、血管障害機序に関与することが明らかとなってきている。今回、我々は、メタボリックシンドロームによって生じるアディポサイトカインの分泌異常が下部尿路機能障害の発生や増悪に関与していると考え、臓器保護的作用を有する善玉アディポサイトカインであるアディポネクチンに注目し、下部尿路機能障害との関連性、実臨床におけるマーカーとしての有用性、また新規治療法としての可能性について検討を行うことにした。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、メタボリックシンドロームの病態に関与しているアディポサイトカインの分泌調整異常が下部尿路機能に及ぼす影響を基礎、臨床の両側面から検討することである。特に、善玉アディポサイトカインであるアディポネクチンに注目して、下部尿路症状ならびに機能障害との関連性、さらには下部尿路障害に対する新規治療薬としての可能性を検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 下部尿路機能障害モデルを用いたアディポネクチン投与における有効性の検討:

SD系ラット(メス、6週齢)を用いて、高脂肪食(HCD)を継続的に投与させて作成した動脈硬化モデルラットを用いて、control群(通常食餌群)、動脈硬化群、動脈硬化モデルにアディポネクチン濃度を上昇させることが知られているチアゾリジンジオン誘導体薬剤を投与した治療群の3群間で、12週後に膀胱機能検査、膀胱組織学的検査を行い、アディポネクチンの効果について検討した。

#### (2) 下部尿路症状を有する患者におけるアディポネクチンと下部尿路症状・機能障害の検討:

下部尿路症状を有する実臨床症例を対象として、アディポネクチンならびに酸化ストレスマーカーであるd-ROM、抗酸化ストレスマーカーであるBAPを測定、同時に下部尿路症状の評価として、国際前立腺症状スコア質問票(IPSS)、過活動膀胱症状質問票(OABSS)を施行、また下部尿路機能の評価として、膀胱内圧測定検査、内圧尿流測定検査を行い、排尿筋過活動の有無、膀胱コンプライアンス、最大尿流率、排尿効率、排尿筋収縮度指数(BCI)、膀胱出口部閉塞度指数(BOOI)を評価し、これらのパラメーターとアディポネクチン、酸化ストレスマーカーとの関連性を検討した。なお本研究は名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得たうえで、十分なインフォームドコンセントのもと、文章による同意を得たうえで施行した。

### 4. 研究成果

#### (1) 下部尿路機能障害モデルを用いたアディポネクチン投与における有効性の検討結果:

膀胱内圧測定(cystometry:CMG):イソフルラン吸入麻酔後、PE50カテーテルで膀胱瘻造設後、ポールマンケイジにラットを固定し、0.04ml/minで生理食塩水を注入していった。ラットは尿道から自発的に排尿し、それを記録した。最初の安定期間(60分)後に少なくとも4回の再現性のある排尿サイクルを記録した。ベースライン、閾値、排尿時圧のピーク、収縮間隔、最大膀胱容量、残尿、排尿効率、膀胱コンプライアンスを評価した。

残尿量については、control群:0.05g、動脈硬化群:0.12g、治療群:0.08gと、動脈硬化群でcontrol群と比較して、有意な残尿量の増加ならびに、治療群で動脈硬化群と比較して有意な残尿量の改善がみられた。排尿間隔については、動脈硬化群、治療群で、control群と比較して有意な排尿間隔の短縮がみられたが、動脈硬化群と治療群の間では有意な差はみられなかった。

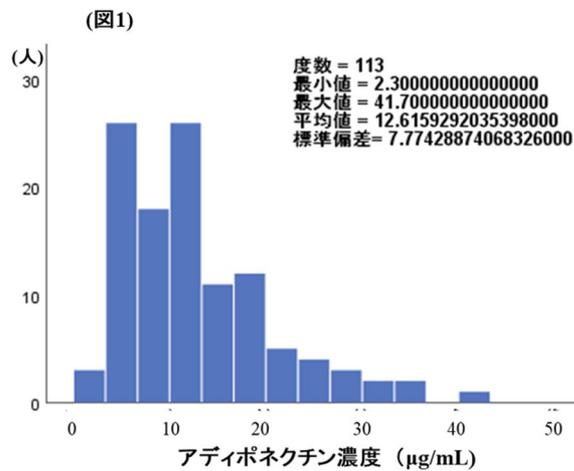
膀胱組織学的変化:HE染色にてcontrol群と比較し、動脈硬化モデル群では粘膜、筋層の肥大を認めた。一方、治療群では、動脈硬化群よりも粘膜、筋層の肥大は改善していた。

Masson-trichrome染色にて組織の線維化を観察した。Image Jを使用し、画像解析すると、control群では5%程度の線維化に対し、動脈硬化群では約30%の線維化を認めたが、治療群では20%前後であり、線維化の改善がみられた。

#### (2) LUTSを有する患者におけるアディポネクチンと下部尿路症状・機能障害の検討結果:

113名の男性下部尿路症状を有する症例で検討を行った。平均年齢は74.5歳、血中アディポネ

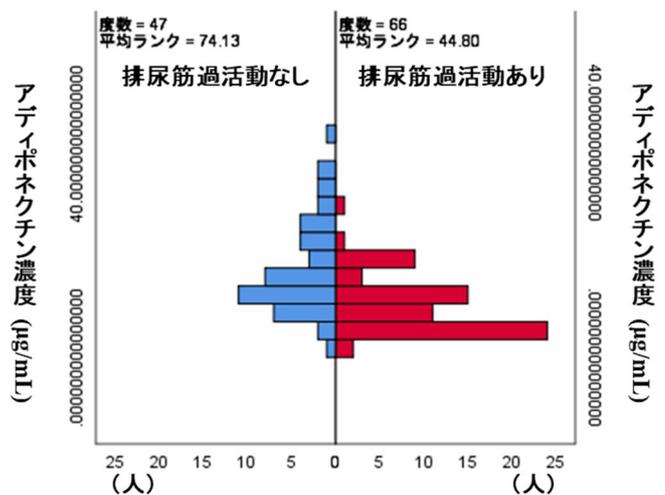
クチン濃度は、平均 12.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、血中 d-ROM は、平均 289 U.CARR、血中 BAP 濃度は、平均 2148  $\mu\text{M}$  であった。図 1 にアディポネクチンの分布を示す。なおアディポネクチン濃度の普遍性(ばらつきのなさ)を確認するために、5名の患者で、測定を別日に2回行ったが、いずれもその差は5%以内であった。



下部尿路症状の評価において、IPSS、OABSSの平均±標準偏差は、それぞれ、15.1 ± 6.3、5.6 ± 2.9 であった。また平均前立腺体積は、38.7mL、血中前立腺特異抗原 (PSA) は、平均 2.92ng/mL であった。下部尿路機能に関しては、排尿筋過活動は、66名 (58.4%) でみられ、膀胱コンプライアンス、最大尿流率、排尿効率、排尿筋収縮度指数 (BCI)、膀胱出口部閉塞度指数 (B001) は、それぞれ平均 13.4mL/cmH<sub>2</sub>O、7.5mL/s、70%、101、48.2 であった。

排尿筋過活動の有した症例群の平均アディポネクチン濃度は、9.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であったのに対し、排尿筋過活動を有さない症例群では、16.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、図 2 に示したように、排尿筋過活動を認めた群で有意に低かった。

(図 2) 排尿筋過活動の有無とアディポネクチン濃度

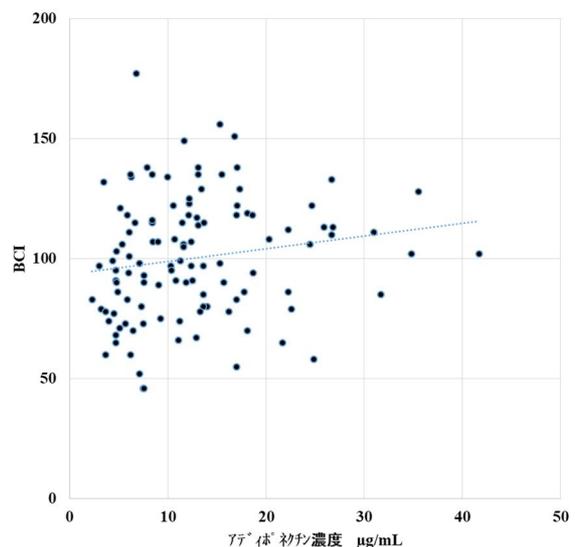


さらに排尿筋低活動 (BCI<100、B001<40) を認める群 (38名) では、平均アディポネクチン濃度は、9.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、排尿筋収縮が正常 (BCI 100) 群 (平均アディポネクチン濃度: 14.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) と比較して有意に低かった ( $p < 0.001$ )。一方、B001については、アディポネクチン濃度との有意な関連性は認めなかった。

アディポネクチン濃度と有意な相関性がみられた下部尿路に関するパラメーターは、IPSS ( $r = -0.592, p < 0.001$ )、OABSS ( $r = -0.422, p < 0.001$ )、膀胱コンプライアンス ( $r = 0.457, p < 0.001$ )、最大尿流率 ( $r = 0.336, p = 0.011$ )、BCI ( $r = 0.230, p = 0.014$ ) であった。(図 3)

さらに、酸化ストレスマーカー (d-ROM)、抗酸化ストレスマーカー (BAP) と下部尿路症状・機能との関連性をアディポネクチンと同様に検討を行ったが、酸化ストレスマーカーの高い群、抗酸化ストレスマーカーの低い群で、下部尿路症状の重症度が高く、下部尿路機能が低下している傾向にあったが、有意な関連性は、みられなかった。

(図 3) アディポネクチンと排尿筋収縮度指数との関連性



### (3) 研究から得られた考察

今回の実臨床による検討において、低アディポネクチン症例で、有意に下部尿路症状の重症度が高く、膀胱機能障害が強くみられた。また基礎研究において、アディポネクチン投与群において、膀胱機能の改善がみられたことから、アディポネクチンは、これまで報告されてきた心筋梗塞縮小効果や腎保護作用、血管新生促進作用に加えて、下部尿路機能に対しても、促進(保護)的に作用していることが示せた。我々の調べる限り、初めての報告であると思われ、貴重な知見であると考えている。また、これまでメタボリックシンドロームや生活習慣病による LUTS の関連性が報告されているものの、それを数値化できない(表現する適切なマーカーがない)といった課題があった。今回アディポネクチンに加えて、酸化ストレスマーカーである d-ROM、抗酸化ストレスマーカーである BAP と下部尿路症状・機能との関連性

を検討したが、アディポネクチンのみ LUTS、膀胱機能との有意な相関性を示せたことから、メタボリックシンドロームでみられる LUTS の指標（マーカー）として、アディポネクチンが有用であると考えられた。

今後の課題として、基礎検討において、アディポネクチン遺伝子欠損モデル、アディポネクチン遺伝子過剰発現モデルなどを使用して、アディポネクチンの下部尿路機能に与える影響を詳細に検討する予定であったが、他の基礎研究に時間がかかったことなどにより施行できなかった。LUTS に対する新規治療薬としての可能性も考えられるため、今後の検討課題としたい。また男性 LUTS を来す原因として、メタボリックシンドロームによるもの以外に、前立腺肥大によるものも考えられ多岐にわたる。実臨床症例では、これらの要因は混在しているため、アディポネクチンが高くて、LUTS が重症な症例も存在するため、これらの鑑別は今後の課題である。

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〕

-

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	柴田 玲  (Shibata Rei)  (70343689)	名古屋大学・医学系研究科・寄附講座教授   (13901)	
研究分担者	山本 徳則  (Yamamoto Tokunori)  (20182636)	名古屋大学・医学系研究科・特任教授   (13901)	
研究分担者	舟橋 康人  (Funahashi Yasuhito)  (70534824)	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師   (13901)	