

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：31305

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15792

研究課題名(和文)膀胱痛症候群に対する新規治療薬の探索

研究課題名(英文)Development of a novel drug therapy for Bladder pain syndrome

研究代表者

善積 克(Yoshizumi, Masaru)

東北医科薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：70553379

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、慢性膀胱炎モデルラットの膀胱痛および過活動膀胱に対するガバペンチンの効果を検討した。膀胱炎モデルは炎症・線維化がみられ、尿道周囲に長期的な疼痛閾値の低下を引き起こし、頻尿も伴った。ガバペンチンの経口投与は、膀胱炎に関連する尿道周囲でみられる疼痛を軽減した。排尿機能においては、ガバペンチンの静脈内投与により頻尿の改善を示した。ガバペンチンは、膀胱痛に対する鎮痛効果だけでなく、頻尿のような過活動膀胱に対しても改善効果を示すことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膀胱痛や頻尿を主訴とする間質性膀胱炎は、膀胱痛症候群とも呼ばれる難治性疾患であるが、未だ有効な治療薬が確立されていないのが現状である。本研究は、間質性膀胱炎の病理・主症状を反映した慢性膀胱炎モデルを作製し、鎮痛補助薬として用いられているガバペンチンが膀胱痛だけでなく、頻尿症状も抑制することを見出した。すでに安全性が担保されている既存薬の再開発により、ガバペンチンを含むガバペンチノイドが間質性膀胱炎患者でみられる膀胱痛および過活動膀胱の両症状を改善する治療薬として期待できる。

研究成果の概要(英文)：The etiology of Interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) is still not completely understood, and effective drug treatments have not been established. Therefore, we created chronic cystitis model which causes long-lasting bladder pain and overactive bladder in rats. We further tested the effect of gabapentin on those symptoms in a rat model of chronic cystitis. Gabapentin showed analgesic effects for bladder pain, and prevented the increased frequency of the voiding observed in chronic cystitis model. The results of this study indicated that gabapentin is effective on both symptoms in this chronic cystitis model.

研究分野：神経科学

キーワード：間質性膀胱炎 膀胱痛症候群 過活動膀胱 リポポリサッカライド ガバペンチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

間質性膀胱炎/膀胱痛症候群 (IC/BPS) は、膀胱痛や頻尿、尿意切迫感などの尿路症状を伴う膀胱の慢性炎症疾患である。症状の本質は膀胱の過知覚で、頻回な排尿や膀胱の痛みによる苦痛から生活の質 (QOL) が著明に低下するが、病因が未だ不明で確立された治療薬がないのが現状である。これまで多くの膀胱炎モデル動物においても、頻尿や膀胱容量の低下を生じることが知られているが、炎症が早期で回復する場合や急性期での評価がほとんどである。

病態の解明や治療薬の開発において、IC/BPS の病態を反映した膀胱炎モデル動物での炎症病変と病態症状を確認し、尚且つ慢性期での適切な評価が必要であると考えた。

薬物治療としては、神経障害性疼痛の第一選択薬であるガバペンチノイドが、過活動膀胱患者に対して有効であることがいくつか臨床報告されているが (Carbone et al., Clin Neuropharmacol, 2006; Marenca et al., NeuroUrol Urodyn. 2011) その作用機序は明らかではない。

ガバペンチンは中枢神経において、電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合し、神経伝達物質の遊離を抑えることで鎮痛効果を発揮するが、膀胱痛および頻尿に対するガバペンチンの効果とその作用機序は不明瞭な部分も多く残されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、長期観察可能な慢性膀胱炎モデルを作製し、組織染色による病理学的評価を行い、主症状である膀胱炎関連痛や頻尿の両症状に対するガバペンチンの効果を検討することである。

3. 研究の方法

(1) 膀胱炎モデルとして、ラット膀胱内にグラム陰性菌細胞外膜の構成成分であるリポポリサッカライド (LPS) を 1 日おきに 4 回頻回投与によって間質性膀胱炎/膀胱痛症候群モデルを作製した。

(2) 組織染色は、膀胱を 4% パラホルムアルデヒドで固定後、凍結切片を用いてヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色、トリクローム染色により炎症細胞の浸潤、線維化の分布を確認した。

(3) 膀胱関連痛は、von Frey フィラメント法を用いて、尿道周囲の下腹部を機械刺激し、疼痛閾値の変化を測定した。

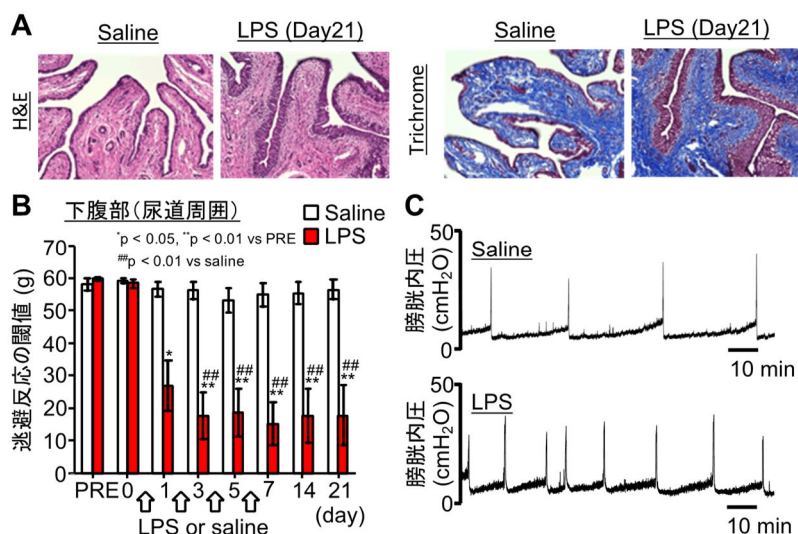
(4) 排尿機能は、膀胱内圧測定法を用いて膀胱内圧を連続的に測定した。膀胱頂部に予めカテーテル (PE-50) を挿入・留置し、一端は圧トランスデューサーに接続し、他端は 2.4 mL/hr の一定速度で生理食塩水を膀胱内に還流する。動物はボーマンケージに拘束し、覚醒下で膀胱内圧の測定を行なった。

4. 研究成果

(1) 間質性膀胱炎/膀胱痛症候群モデルの評価

ラット膀胱内に LPS を頻回投与することで、対照群 (生理食塩水) と比較して投与後 1 日目から下腹部の疼痛閾値が低下し、LPS 初期投与から 21 日間以上に渡り持続的に有意な疼痛閾値の低下がみられた (Fig. 1B)。組織染色による膀胱所見は、対照群と比較して LPS 投与群で炎症細胞の浸潤が認められ、線維化も観察された (Fig. 1A)。排尿機能は、対照群と比較して LPS 投与群で有意な排尿間隔の短縮が認められた (Fig. 1C)。本モデルは、LPS で繰り返し暴露された結果、慢性病変へと移行し、主症状である膀胱炎関連痛と頻尿が長期観察できる慢性膀胱炎モデルとして評価できる。

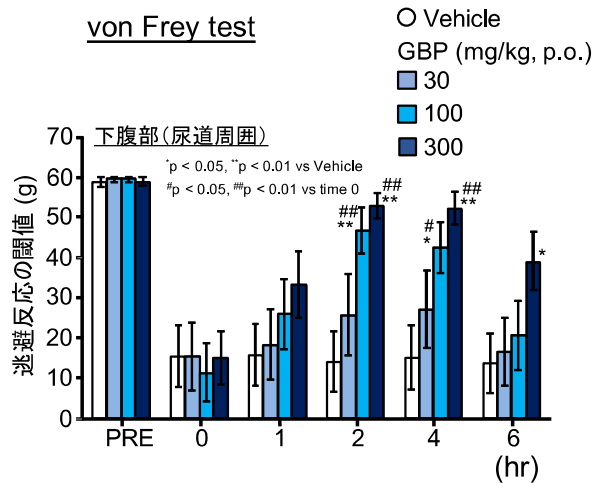
Fig. 1 炎症所見ならびに疼痛閾値と排尿機能変化



(2) 慢性膀胱炎の膀胱炎関連痛に対するガバペンチンの効果

ガバペンチン経口投与により鎮痛効果を評価した (Fig. 2)。ガバペンチンは用量依存的に膀胱炎関連痛を抑制し、溶媒投与と比較してガバペンチン 100 及び 300 mg/kg で有意な鎮痛効果が得られた。最も鎮痛効果が得られたのは、ガバペンチン投与後 2~4 時間であった。電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ リガンドであるガバペンチンは膀胱炎関連痛に対しても鎮痛効果を示すことが明らかとなった。

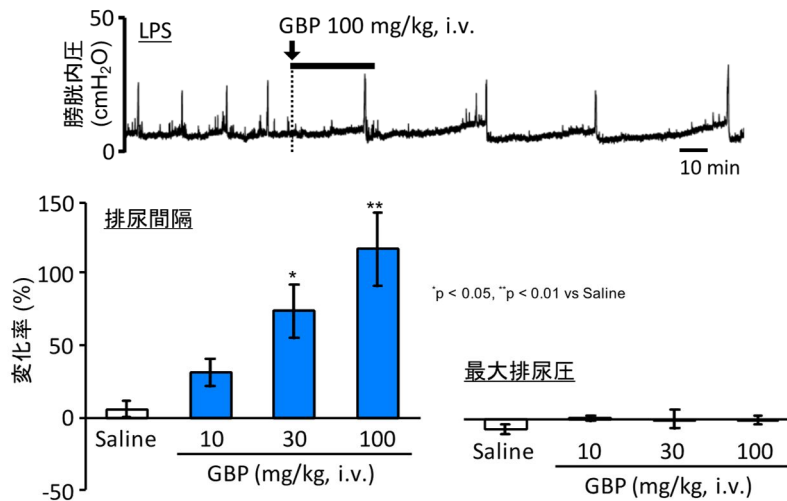
Fig. 2 ガバペンチン経口投与による鎮痛効果



(3) 慢性膀胱炎の頻尿に対するガバペンチンの効果

ガバペンチンは、予め頸静脈に留置したカテーテル (PE-10) から静脈内投与により排尿機能を評価した (Fig. 3)。ガバペンチンは、LPS 群でみられた排尿間隔の短縮を用量依存的に延長し、溶媒投与と比較してガバペンチン 30 及び 100 mg/kg で著しく有意な排尿間隔の延長を示した。ガバペンチンは膀胱炎によって生じる頻尿症状に対しても改善効果を示す結果となった。

Fig. 3 ガバペンチン静脈内投与による排尿抑制効果



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 善積 克, 渡辺千寿子, 溝口 広一
2. 発表標題 間質性膀胱炎モデルラットにおけるガバペンチンの有効性
3. 学会等名 第39回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 善積 克, 渡辺千寿子, 溝口 広一
2. 発表標題 間質性膀胱炎モデルラットに対するガバペンチンの薬効評価
3. 学会等名 第70回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 善積 克, 渡辺千寿子, 溝口 広一
2. 発表標題 LPS誘発性間質性膀胱炎モデルラットに対するガバペンチンの効果
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Masaru Yoshizumi, Yuta Aoki, Asami Komiyama, Shinobu Sakurada
2. 発表標題 Management of morphine-resistant inflammatory pain
3. 学会等名 Novel Pain Therapeutics: From Basic Research to Clinical Translation and Rehabilitation (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chizuko Watanabe, Masaru Yoshizumi, Takafumi Hayashi, Shinobu Sakurada, Hirokazu Mizoguchi
2. 発表標題 The development of bilateral pain under the inflammatory state
3. 学会等名 Novel Pain Therapeutics: From Basic Research to Clinical Translation and Rehabilitation (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 善積克, 渡辺千寿子, 溝口広一
2. 発表標題 間質性膀胱炎/膀胱痛症候群モデルラットにおけるガバベンチンの抑制効果
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺千寿子, 善積克, 櫻田忍, 溝口広一
2. 発表標題 炎症性疼痛下における対側性疼痛発現機構の解明
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----