

令和 3 年 4 月 29 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18602

研究課題名（和文）加齢性筋肉減弱症（サルコペニア）に注目した下部尿路機能障害治療への基盤研究

研究課題名（英文）Basic research of lower urinary tract dysfunction and sarcopenia

研究代表者

和田 直樹（Wada, Naoki）

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：70455723

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,200,000 円

研究成果の概要（和文）：高脂肪高ショ糖食による筋肉減弱モデル動物では、下肢筋肉の減少に併せて、膀胱収縮力の低下と排尿間隔の短縮（蓄尿機能障害）が認められた。高齢者でよくみられる、detrusor hyperactivity with impaired contractility（DHIC：蓄尿期に頻尿となり、排尿期に膀胱収縮能の低下を認める現象）に類似した病態を反映していると推察される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会における下部尿路機能障害に対する早急な予防や治療が望まれている中で、加齢に伴う筋肉減弱に伴った下部尿路機能障害に対する臨床および基礎研究はまだ少ない。本研究におけるモデル動物が下肢筋肉減弱に伴い高齢者でよく認められるDHICといわれる病態に類似した状態を表現されたことは学術的にも興味深いと考える。今後このモデルを発展させることでDHICの病態解明や治療方法の礎となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：High-fat high-sucrose diet leads to the loss of muscle mass with bladder dysfunction. Both low voiding pressure / decreasing in bladder contractility force and short inter-contraction interval were seen in this model rat. Thus, this model could reflect detrusor hyperactivity with impaired contractility usually seen in the older people.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：筋肉減弱 低活動膀胱

## 1. 研究開始当初の背景

加齢性筋肉減弱症(サルコペニア)は、高齢者が要介護状態に陥る重要な因子であり、下部尿路機能の分野では尿失禁との因果関係が疫学的に言及されている。サルコペニアでは慢性炎症や慢性虚血が筋肉および周辺臓器で発生していることが予測される。サルコペニアモデルがどのような下部尿路機能障害の発症に関与し、またサルコペニアに伴う慢性炎症や慢性虚血によって膀胱尿道の収縮反応の障害を受けるかを明らかにする。さらに筋肉回復を図ることでこれら機能障害が回復するかを検証する。本研究成果は、さらなる進行が現実視される超高齢化社会における下部尿路機能障害の病態解明および治療方法を開発するための礎となることが期待される。

## 2. 研究の目的

高齢者が健康状態から要介護状態になる過程で‘プレフレイル’もしくは‘フレイル’と呼ばれる状態を経る。フレイルとは高齢者の肉体的および精神的脆弱性をさすが、可逆的な状態であるとされる。フレイルを引き起こす重要な因子の一つに加齢性筋肉減弱症がある。これらフレイルや筋肉減弱症にどう介入するかが高齢者の医療で重要である。

要介護高齢者における下部尿路機能障害では、一つの仮説として、骨格筋の減弱や活動能力の低下に伴い骨盤内の虚血が生じ、骨盤内臓器の慢性炎症が生じることで膀胱尿道の線維化が引き起こされ下部尿路機能障害が発症することが考えられる。

本研究では、筋肉減弱と下部尿路機能障害の関連性を解明することを目的とする。筋肉減弱モデル動物を用いて、筋肉減弱がどのような下部尿路機能障害と関連するかを検証する。

## 3. 研究の方法

(1)ギプス固定による筋肉減弱モデルの作成：下肢ギプス固定 4 週間

- 下肢筋の筋重量の変化、
- 覚醒下膀胱内圧測定
- 膀胱等尺収縮実験(オーガンバス研究)

研究成果(1)に示すように下肢筋肉の重量減少などの変化は認められたが、およびにおける膀胱機能に明らかな変化を認めなかったため、研究手法を(2)に変更して行った。

(2)高脂肪高シヨ糖食による筋肉減弱モデル

参考文献に示される手法により、8 週間の高脂肪高シヨ糖食による飼育を行うことで下肢筋肉減弱化と膀胱機能の変化の有無を検証した。検討項目は当初の予定と同様である。

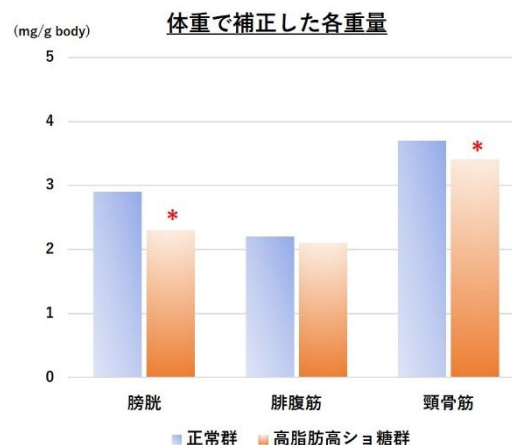
- 下肢筋の筋重量の変化、
- 覚醒下膀胱内圧測定
- 膀胱等尺収縮実験(オーガンバス研究)

## 4. 研究成果

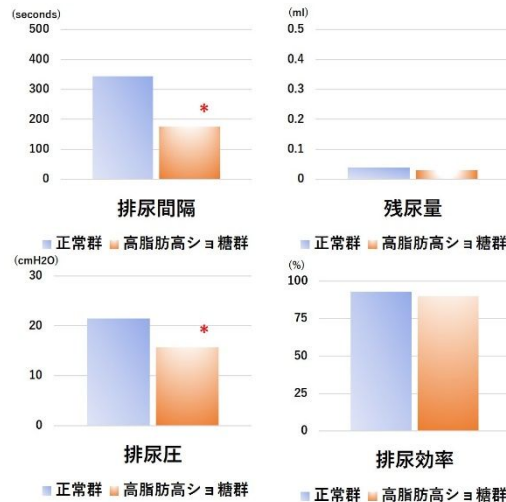
(1)ギプス固定による下肢筋肉減弱モデルでは下肢筋肉重量の減少は認められた。覚醒下膀胱内圧測定による排尿機能に正常ラット群とで有意な差は認めなかった。また膀胱組織によるオーガンバス研究においても正常群と比較して膀胱収縮力に変化を認めなかった。

(2)8 週間の高脂肪高シヨ糖食による飼育したラットと通常食ラットで比較検討した。

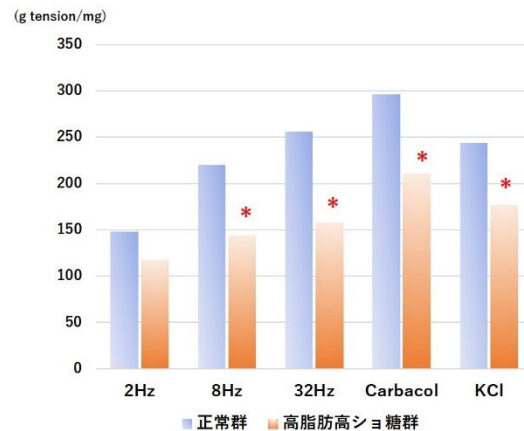
Figure 1: 高脂肪高シヨ糖食による筋肉減弱モデル(以下モデル動物)では体重当たりの膀胱重量および脛骨筋重量が正常群と比較して有意に低値であった。



**Figure 2:** 覚醒下膀胱内圧測定では、モデル動物群では正常群と比較して、排尿間隔が短縮し、排尿圧が有意に低値であった。残尿量や排尿効率に差は認めなかった。



**Figure 3:** 膀胱等尺収縮実験（オーガンバス研究）では、モデル動物群では正常群と比較して電気刺激、カルバコール刺激およびKCl 刺激いずれにおいても有意に低値であった。



(3) モデル動物では膀胱重量が減少し、膀胱の収縮実験においても収縮力が低下していることより、排尿筋の減少と膀胱収縮能の低下が推察される。また膀胱内圧測定においては、排尿圧の低下もみとめる一方で排尿間隔の縮小もみとめ蓄尿機能の低下も示唆された。

(4) これらから高脂肪高シヨ糖食によるモデル動物は下肢筋肉の減少に関連して膀胱機能障害を併せ持つことが示されたと考える。さらに高齢者でよくみられる、detrusor hyperactivity with impaired contractility、すなわち蓄尿期の蓄尿機能障害と排尿期の排尿収縮力の低下の両者を合併する病態に類似したものと推察される。

<参考文献>

Kelsey H Collins et al. High-fat high-sucrose diet leads to dynamic structural and inflammatory alterations in the rat vastus lateralis muscle. J Orthop Res 2016 Dec;34(12):2069-2078

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------