

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18604

研究課題名（和文）下部尿路障害に対する低出力体外衝撃波治療を用いた新しいアプローチ

研究課題名（英文）New therapy with Low-energy shock wave for lower urinary tract symptom

研究代表者

泉 秀明（Izumi, Hideaki）

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：80722545

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、低出力体外衝撃波の下部尿路症状に対する治療効果を検証するものである。過活動膀胱を呈するラット膀胱虚血モデル（膀胱を栄養する動脈の内腔を損傷させ、さらに高脂肪食を摂取させることで、通常ラットに比べ1回排尿量が少なく、排尿回数が増えるモデル）を作成し、このモデルの膀胱に低出力体外衝撃波を照射すると、照射していない群に比べ、過活動膀胱症状が改善する（1回排尿量が増加し、排尿回数が減少）ことが確認された。低出力体外衝撃波群では、照射していない群に比べ、膀胱血流が明らかに増加することが確認された。低出力体外衝撃波が過活動膀胱の新たな治療選択肢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

過活動膀胱の治療は、抗コリン薬・ β 3刺激薬などの内服薬による薬物療法が主流であるが、治療抵抗性を示すものもあり、重症例に対しては経尿道的に膀胱壁にボツリヌス毒素を注入する療法や体内に電気刺激装置を埋め込んで持続的に電気刺激を行う仙骨電気刺激療法が適応となっている。しかしこれらの治療は内服治療に比べ侵襲度の高い治療法である。本研究により、低出力体外衝撃波が過活動膀胱の新たな侵襲性の低い治療方法となり得る可能性が示唆された。低出力体外衝撃波による膀胱壁の血流改善効果が確認されたが、その治療メカニズムはまだ十分には解明されておらず、今後のさらなる研究が望まれるところである。

研究成果の概要（英文）：This study was to evaluate whether Low-energy shock wave therapy (LESW) improves lower urinary tract symptoms. We used ischemic induced overactive bladder rat models, which underwent arterial injury (AI) and received a high cholesterol diet. The voiding interval was significantly lengthened in AI with LESW groups than AI without LESW groups. Single voided volume was significantly increased in AI with LESW groups than AI without LESW groups. The bladder blood flow was significantly increased in AI with LESW groups than AI without LESW groups. This study indicates that LESW can be a novel therapeutic option for overactive bladder.

研究分野：泌尿器科

キーワード：Low-energy shock wave overactive bladder underactive bladder

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

体外衝撃波は、尿路結石の標準的治療の一つとして泌尿器科医には馴染みの深い治療法である。近年、本学循環器内科の研究グループが、体外衝撃波をヒト培養血管内皮細胞へ照射すると、尿路結石に破碎治療に用いる出力の約10分の1の低出力(0.09mL/mm²)をピークにして、血管内皮増殖因子(VEGF)の発現が亢進する事を確認した。ブタ慢性心筋虚血モデルに対する低出力体外衝撃波治療(L-ESWT: Low-intensity extracorporeal shockwave therapy)で、虚血心筋におけるVEGFの発現が遺伝子レベル・タンパクレベルで亢進し、毛細血管数の増加や心筋血流の改善がみられることを報告している。平成24年から厚生労働省の第3項目高度医療に承認され、重症狭心症患者に臨床応用された。この組織修復効果は他分野でも注目され、当院では閉塞性動脈硬化症や難治性褥瘡への研究も始まっている。

近年、腹圧性尿失禁や低活動膀胱の病態として、加齢や虚血(血流障害)による尿道括約筋および膀胱排尿筋の脆弱化が背景にあることが解明されてきた。研究代表者はこれまで腹圧性尿失禁モデルを用いた研究を行ってきており、同モデルを用いての膀胱・尿道機能評価に精通している。

これらを背景として、L-ESWTのもつ血流改善・組織修復作用に着目し、尿道括約筋や膀胱排尿筋に低出力体外衝撃波を照射することで脆弱化した尿禁制反射力や排尿筋収縮力を回復させ、腹圧性尿失禁や低活動膀胱などの下部尿路症状の新規治療へ応用する研究を構想した。

2. 研究の目的

腹圧性尿失禁・低活動膀胱は高齢者に多い下部尿路障害疾患であるが、低侵襲の有効な治療法が確立されていない。

本研究は、低出力体外衝撃波を脆弱化した尿路組織(尿道括約筋や膀胱排尿筋)に照射し、生理学的及び組織学的にL-ESWTが下部尿路疾患に有効な治療法となり得るかを検証することを目的とする。そして下部尿路障害に対する新規低侵襲治療法としてL-ESWTを確立し、同疾患を有する患者のQOLの改善に貢献したいと考えている。

3. 研究の方法

16週雄性SDラットを3群に分類(各n=8)、両側総腸骨動脈の内皮を擦過し血管内皮障害(AI: arterial injury)を生じさせ脂肪食を与えた群をAI群、AI施行後4週から週1回ずつ4週にわたり下腹部に低出力体外衝撃波(0.25mL/mm², 1800発, 3Hz)を照射した群をAI-SW群とした。24週齢(AI施行後8週)に膀胱瘻を造設し、3日後に覚醒下膀胱内圧測定を施行。膀胱瘻造設を行わないラットの膀胱を採取し、分子生物学的・組織学的評価を行った。

4. 研究成果

AI群ではcontrol群と比較して、1回排尿量・排尿間隔が有意に減少した一方、AI-SW群ではAI群と比較して、1回排尿量・排尿間隔が有意に増加した。レーザー血流計を用いた膀胱血流・動脈圧比は、膀胱に生理食塩水を0, 0.5ml, 1.0ml注入した3点でAI-SW群がAI群より高値であった。マイクロアレイ解析ではAI群に対してAI-SW群で可溶性グアニル酸シクラーゼ(soluble guanylate cyclase, sGC) 1, 1の高発現を認めた。PCR・Western blottingでは、AI群に

対し AI-SW 群・Control 群において sGC 1, sGC 1 の有意な上昇を認めた。更に環状グアノシンーリン酸 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) アッセイでは AI 群に対して AI-SW 群で有意な上昇を認めた。また LESW 照射 24 時間後 (AI 施行後 4 週) の PCR にて AI-SW 群で血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) および cluster of differentiation 31 (CD31) の遺伝子高発現を認めた。膀胱の組織学的評価では、AI 群の粘膜固有層において CD31 による血管密度の低下を認めた一方で、AI-SW 群では同部位の血管密度の上昇を認めた。また、粘膜固有層上層には sGC 1・sGC 1 の発現を認めた。

低出力衝撃波は機械刺激センサーを刺激すると考えられており、VEGF や endothelial nitric oxide synthase (eNOS) を介して一酸化窒素 (NO) を活性化することが知られている。一方で NO の細胞内受容体である sGC は虚血下で減衰し、下部尿路症状に関与すると考えられている。本研究における治療メカニズムとして、VEGF を介した血管新生や eNOS 活性に伴う sGC-cGMP の上昇により膀胱血流が上昇し、治療モデルで血流が回復し慢性虚血による過活動膀胱に進行しなかった可能性、cGMP 活性による知覚神経刺激の抑制による頻尿症状の改善の可能性が考えられた。

* 低活動膀胱モデルに対する低出力衝撃波の治療効果を検証する予定であったが、今回作成した膀胱虚血モデルは、実験施行時期においては生理学的には過活動膀胱を呈しており、過活動膀胱に対する治療効果を検証することに変更した。

* 腹圧性尿失禁モデルに対する実験も予定していたが、時間的事由等により、本研究期間中には実現には至らなかった。

【結論】本研究では低出力衝撃波が過活動膀胱の新たな治療選択肢となる可能性が示唆された。しかし、その治療メカニズムはまだ十分に解明されておらず、今後の更なる研究が望まれる。

発表論文

1. Shingo Kimura, Naoki Kawamorita, Yoku Kikuchi, Tomohiko Shindo, Yuichi Ishizuka, Yohei Satake, Takuma Sato, Hideaki Izumi, Shinichi Yamashita, Satoshi Yasuda, Hiroaki Shimokawa & Akihiro Ito. Low-energy shock wave therapy ameliorates ischemic-induced overactive bladder in a rat model. *Sci Rep* 2022; 12: 1–10.

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 0件）

1. 著者名 Kimura Shingo, Kawamorita Naoki, Kikuchi Yoku, Shindo Tomohiko, Ishizuka Yuichi, Satake Yoichi, Sato Takuma, Izumi Hideaki, Yamashita Shinichi, Yasuda Satoshi, Shimokawa Hiroaki, Ito Akihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Low-energy shock wave therapy ameliorates ischemic-induced overactive bladder in a rat model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21960
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-26292-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔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
---------	---------