

機関番号：15101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591880

研究課題名（和文） 過活動膀胱は予防可能か？

研究課題名（英文） Can we prevent overactive bladder?

研究代表者

齊藤 源顕 (SAITO MOTOAKI)

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号：60273893

研究成果の概要（和文）：急性尿閉による膀胱機能不全は、14 日後までは過活動膀胱を示すが 28 日後には排尿動態はほぼコントロールのレベルまで戻った。この急性尿閉による膀胱機能障害はラジカルスカベンジャーであるエダラボンや、 K_{ATP} チャンネル開口薬であるニコランジルとクロマカリムで予防できる事がわかった。高血圧に関連する SHR ラットの膀胱機能不全に対しては、 K_{ATP} チャンネル開口薬であるニコランジル、 α_{1A} ブロッカーであるシドロシンおよび Rho キナーゼ阻害薬である塩酸ファスジルの慢性投与が膀胱血流増加という作用機序を介して治療効果を示す事が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Bladder dysfunction in a rat model caused by acute urinary retention (AUR) needs more than two weeks of recovery period, and within two weeks of induction of AUR these rats may be used as a rat overactive bladder (OAB) model. A radical scavenger, edaravone reduces the oxidative stress and prevents the bladder dysfunction caused by AUR and subsequent catheterization. K_{ATP} channel openers, nicorandil and cromakalim prevent AUR-induced bladder dysfunction via activation of K_{ATP} channels with subsequent decrease in oxidative stress and decreased induction of apoptosis. Chronic administration of a K_{ATP} channel opener, nicorandil, an α_{1A} -blocker, silodosin, and a Rho kinase inhibitor, fasdil ameliorate hypertension-related bladder dysfunction in the SHR via improvement of bladder blood flow.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：過活動膀胱

1. 研究開始当初の背景

近年、我が国は急速に高齢化社会を迎えており、65 歳以上の高齢者では 5-15%もの人たちに何らかの排尿障害

が存在すると報告されている。現在までに生理学的、薬理的、形態学的に加齢による膀胱機能の変化が解明され臨床応用されてきたが、排尿障害の治療成績に関して必ずしも満足のいく結

果が得られておらず、過活動膀胱を含めた排尿障害は患者の QOL を著しく低下させている。我々は膀胱の血流、とりわけ虚血-再灌流が膀胱機能に大きく関与することを報告してきた。臨床的には膀胱の虚血状態は急性、慢性尿閉時や動脈硬化症で見られ、慢性尿閉患者はしばしば過活動膀胱や膀胱収縮力の低下を併発している。しかし、慢性尿閉時や高度の動脈硬化症では膀胱の血流が下がっているにもかかわらず臨床上の膀胱機能障害が見られない症例も多い。前立腺肥大症に引き続き生じる慢性尿閉時では膀胱の血流が低下しており、繰り返す虚血-再灌流で膀胱に線維化などの膀胱組織学的・機能的変化が生じ、また部分的除神経が膀胱機能障害を起こすと考えられている。膀胱組織内では特に末梢神経がこの虚血-再灌流障害に弱いことが知られており、虚血-再灌流障害による膀胱内の部分的除神経が過活動膀胱の原因と考えられている。膀胱平滑筋は虚血-再灌流障害に対して防御機能が備わっており、この機序が膀胱機能障害発生を抑える可能性がある。この防御システムと膀胱部分的除神経・神経の再構築および過活動膀胱の関係を解明することが高齢化社会を迎えた排尿機能障害、特に過活動膀胱の発生とその予防機序に対しての研究の糸口になるものと考えられる。

2. 研究の目的

膀胱血流障害と過活動膀胱の発症メカニズムを解明し、薬物により過活動膀胱が予防できるかを調べる。

3. 研究の方法

- 1) 正常時の膀胱血流と膀胱内圧の関係：約 300 g の雄性ウィスターラットにウレタン麻酔下、膀胱壁内に針タイプのレーザードップラー血流計を留置し、膀胱内圧を測定した (LUTS 3: 76-78, 2011)。
- 2) 急性尿閉による過活動膀胱モデルの作成：10 週齢の雌性 SD ラットに 3ml の生食を

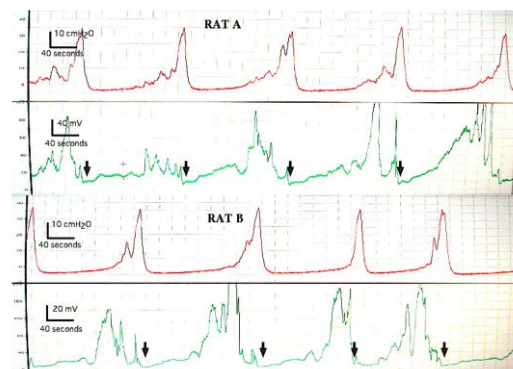
膀胱内に注入し 1 時間尿閉の状態とした。3、7、14、21 および 28 日後に代謝ケージにて排尿動態を確認した (Mol Cell Biochem 333: 109-114, 2010)。

3) 急性尿閉で誘発される膀胱機能不全に対する薬剤の予防効果：ラット急性尿閉モデルに対してラジカルスカベンジャーであるエダラボン (BJU Int 104: 713-717, 2009)、 K_{ATP} チャンネル開口薬および阻害薬の予防効果 (Eur J Pharmacol 635: 194-197, 2010; Ohmasa et al, BJU Int, In Press) を調べた。

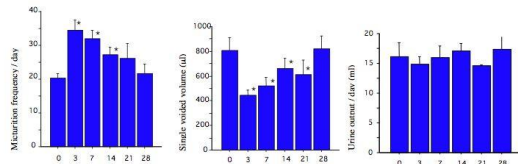
4) SHR ラットの膀胱機能不全に対する薬剤の予防効果：高血圧に関連した過活動モデルとしての SHR ラットに対して K_{ATP} チャンネル開口薬であるニコランジル (Saito et al, Neurourol Urodyn, In Press)、 α_{1A} ブロッカーであるシドロシン (Inoue et al, BJU Int, In Press) および Rho キナーゼ阻害薬である塩酸ファスジル (Inoue et al, Urology, In Press) の治療効果を調べた。

4. 研究成果

1) 正常時の膀胱血流と膀胱内圧の関係：ラットの膀胱血流は蓄尿時において膀胱容量が増加するに従い増加するが、排尿相になると急激な血流低下することがわかった (LUTS 3: 76-78, 2011)。

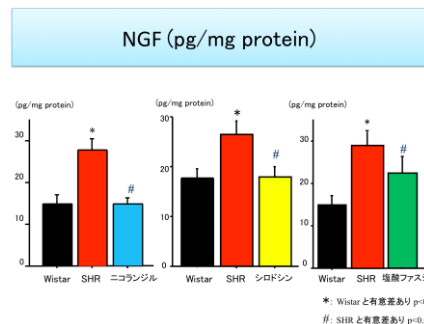
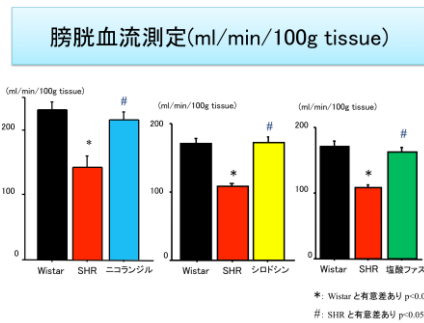
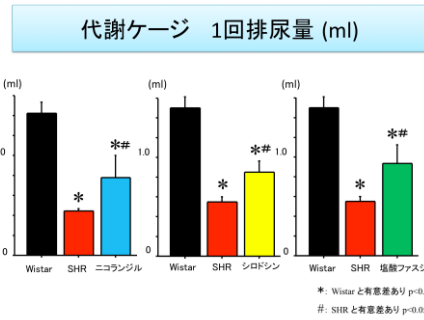
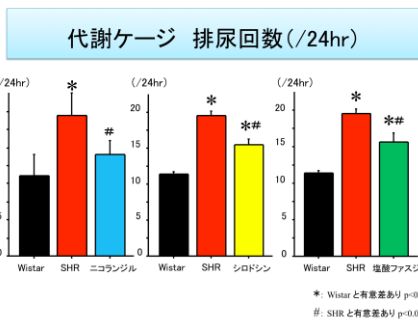


2) 急性尿閉による過活動膀胱モデル：急性尿閉後 14 日までは過活動膀胱モデルとして使えるが 28 日後には排尿動態はほぼコントロールのレベルまで戻る事がわかった (Mol Cell Biochem 333: 109-114, 2010)。



3) 急性尿閉で誘発される膀胱機能不全に対する薬剤の予防効果：急性尿閉導入前にラジカルスカベンジャーであるエダラボンおよび K_{ATP} チャンネル開口薬であるニコランジルとクロマカリムは用量依存的に急性尿閉で誘発される膀胱機能不全を予防できたが、 K_{ATP} チャンネル阻害薬であるグリベンクラミドにはこの効果を認めなかった (BJU Int 104: 713-717, 2009; Eur J Pharmacol 635: 194-197, 2010; Ohmasa et al, BJU Int, In Press)。

4) SHR ラットの膀胱機能不全に対する薬剤の予防効果：高血圧に関連した過活動モデルとしての雄性 12 週齢の SHR ラットに対してニコランジル (10 mg/kg, ip)、シドロシン (100 μg/kg, po)、塩酸ファスジル (1 mg/kg, ip) を 6 週間投与し、これらの薬剤の治療効果を確認した。これらの薬剤はすべて用量依存的に SHR ラットの膀胱機能不全を抑制した。共通する作用機序として膀胱の低下した血流量を増加させる事が考えられた (Saito et al, NeuroUrol Urodyn, In Press; Inoue et al, BJU Int, In Press; Inoue et al, Urology, In Press)。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Saito M, Ohmasa F, Tsounapi P, Inoue S, Dimitriadis F, Kinoshita Y, and Satoh K: Nicorandil ameliorates hypertension-related bladder dysfunction in the rat. NeuroUrol Urodyn, In Press. (査読有)

2. Inoue S, Saito M, Tsounapi P, Dimitriadis F, Ohmasa F, Kinoshita Y, Satoh K, and Takenaka A: Effect of silodosin on detrusor overactivity in the male spontaneously hypertensive rat. BJU Int, In Press. (査読有)

3. Ohmasa F, Saito M, Ohiwa H, Tsounapi P, Shomori K, Kitatani K, Dimitriadis F, Kinoshita Y, and Satoh K: Pharmacological preconditioning of ATP-sensitive potassium channel openers on acute urinary retention induced bladder dysfunction in the rat. BJU Int, In Press. (査読有)

4. Saito M, Ohmasa F, Tsounapi P, Inoue S, Kinoshita Y, Dimitriadis F, and Satoh K: Real-time monitoring of blood flow and intravesical pressure in the rat bladder. LUTS 3: 76-78, 2011. (査読有)

5. Saito M, Shimizu S, Kinoshita Y, Satoh I, Shomori K, Dimitriadis F, and Satoh K: Bladder dysfunction after acute urinary retention in the rats: a novel over active bladder model. Mol Cell Biochem 333: 109-114, 2010. (査読有)

6. Ohmasa F, Saito M, Shimizu S, Taniguchi S, Dimitriadis F, Satoh I, Kinoshita Y, and Satoh K: The role of ATP-sensitive potassium channel on acute urinary retention and subsequent catheterization in the rat. Eur J Pharmacol 635: 194-197, 2010. (査読有)

7. Shimizu S, Saito M, Kinoshita Y, Kazuyama E, Tamamura M, Satoh I, and Satoh K: Acute urinary retention and subsequent catheterization cause lipid peroxidation and oxidative DNA damage in the bladder: preventive effect of edaravone, a free- radical scavenger. BJU Int 104: 713-717, 2009. (査読有)

[学会発表] (計 10 件)

国際学会

1. Saito M, Ohmasa F, Tsounapi P, Inoue S, Iwata H, Kinoshita Y, and Satoh K: Nicorandil ameliorates hypertension-related detrusor overactivity in the SHR. The 6th Pan-Pacific Continence Society (PPCS) Meeting, Taipei, September, 2011.

2. Inoue S, Saito M, Tsounapi P, Dimitriadis F, Ohmasa F, Kinoshita Y, Satoh K, and Takenaka A: Effect of silodosin on detrusor overactivity in the male spontaneously hypertensive rat. The 6th Pan-Pacific Continence Society (PPCS) Meeting, Taipei, September, 2011.

3. Saito M, Ohmasa F, Tsounapi P, Inoue S, Dimitriadis F, Kinoshita Y, and Satoh K: Nicorandil ameliorates detrusor overactivity in the SHR. International Continence Society 41st Annual Meeting, Glasgow, August, 2011.

4. Inoue S, Saito M, Tsounapi P, Ohmasa F, Honda M, Kinoshita Y, Satoh K, and Takenaka A: Effect of silodosin on detrusor overactivity in the male spontaneously hypertensive rat. International Continence Society 41st Annual Meeting, Glasgow, August, 2011.

5. Saito M, Shimizu S, Kinoshita Y, Satoh I, and Satoh K: Functional and histological changes after acute urinary retention in the rat. International Continence Society 39th Annual Meeting, San Francisco, September, 2009.

国内学会

6. SHR における膀胱血流量と排尿筋過活動に関する研究
井上誠也、齋藤源顕、大政史弥、木下ゆか子、ツナヒバナイオタ、松本真由子、日向信之、本田正史、佐藤慶祐、武中篤
第 18 回日本排尿機能学会 2011 年 9 月 福井市

7. 急性尿閉時の膀胱機能障害に対する KATP チャネルへの影響
大政史弥、齋藤源顕、清水翔吾、佐藤至、木下ゆか子、佐藤慶祐
第 83 回 日本薬理学会年会 2010 年 3 月 大阪市

8. 急性尿閉時の膀胱機能障害に対する KATP チャネルへの影響
木下ゆか子、大政史弥、齋藤源顕、清水翔吾、谷口宗輔、佐藤至、佐藤慶祐
第 62 回日本薬理学会西南部会 2009 年 11 月 愛媛

9. ラット急性尿閉後の膀胱機能の回復の経時変化
齋藤源顕、清水翔吾、大政史弥、木下ゆか子、佐藤至、佐藤慶祐
第 62 回日本排尿機能学会 2009 年 9 月 福岡市

10. 急性尿閉時の膀胱機能障害に対するフリーラジカルの役割

清水翔吾、齊藤源顕、木下ゆか子、和山恵美、玉村繭子、岡田晋一、佐藤 至、佐藤慶祐

第15回日本排尿機能学会 2008年9月 東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齊藤 源顕 (SAITO MOTOAKI)

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号：60273893

(2) 研究分担者

木下 ゆか子 (KINOSHITA YUKAKO)

鳥取大学・医学部・助教

研究者番号：50032214