

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09571

研究課題名（和文）難治性膀胱痛症候群の病態分類と重症度を評価可能する尿中バイオマーカーの確立

研究課題名（英文）Establishment of urinary biomarkers that can evaluate the pathological classification and severity of refractory bladder pain syndrome

研究代表者

川守田 直樹（Kawamorita, Naoki）

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：00617524

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：間質性膀胱炎、薬剤性膀胱炎、過活動膀胱はときに鑑別困難なことがあり、尿中バイオマーカー（BM）が待望されている。膀胱虚血モデル（AIモデル）を用いて、膀胱組織でBMの探索を行った。AIモデルは膀胱粘膜でsGC、CCL7.24、epha7など複数のmRNAの上昇を認めた。AIモデルを作成後、食餌を通常食に変更することにより、膀胱結血 flow の改善と、排尿間隔の延長傾向が認められた。また、CD31のmRNAの上昇を認めた。一方、尿中での有意差は検出されなかった。以上より、膀胱粘膜で病態関連BMの候補を見出したが、尿での同定までにはいたらなかった。尿中代謝物での差別化は、異なったアプローチが必要と考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

間質性膀胱炎は、薬剤性膀胱炎や過活動膀胱（OAB）との鑑別が困難である。尿中バイオマーカー（BM）が待望されている。我々はOABを呈する膀胱虚血ラットモデル（AIモデル）の膀胱粘膜でsGC、CCL7.24、epha7などのmRNAの上昇を認めた。AIモデルを作成後、食餌を通常食に変更すると膀胱結血 flow の改善と、過活動の改善が認められた。また、CD31のmRNAの上昇を認めた。しかしながら、尿中での有意差は検出されなかった。以上より、疾患差別化のBIの候補を見出したが、尿中BMの同定までにはいたらなかった。一方、膀胱虚血と高脂肪職食が引き起こすOABは、食事の改善により改善する可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：Interstitial cystitis, drug-induced cystitis, and overactive bladder are sometimes difficult to differentiate, and urinary biomarkers (BM) are awaited. Using the bladder ischemia model (AI model), we explored BM in bladder tissue. In the AI model, multiple mRNAs such as sGC, CCL7.24, and epha7 were elevated in the bladder mucosa. After creating the AI model, by changing the diet to a normal diet, an improvement in bladder blood flow and a tendency to prolong the micturition interval were observed. In addition, an increase in CD31 mRNA was observed. On the other hand, no significant difference was detected in urine. From the above, we found a candidate pathology-related BM in the bladder mucosa, However we did not reach the point of identification in the urine. We believe that a different approach is required for differentiation based on urinary metabolites.

研究分野：排尿障害

キーワード：間質性膀胱炎 薬剤性膀胱炎 過活動膀胱 膀胱虚血

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

膀胱部に強い持続痛がありながら尿路に感染や炎症所見を認めない、原因不明・難治性の慢性骨盤痛症候群や (chronic pelvic pain syndrome; CPPS) 頻尿や畜尿時痛を呈する間質性膀胱炎 (interstitial cystitis; IC) は病態解明と治療法の開発が急務である。私達は骨盤内の他臓器 (結腸・子宮内膜症) が膀胱機能に影響を及ぼすことを基礎研究で報告した。このことは、病態として骨盤内のある臓器の炎症が、他の骨盤臓器の疼痛を引き起こす、骨盤内蔵神経クロストークが関与していることを証明している。よって、CPPS・ICは複数の病態が混在しているとも考えられる。また、過活動膀胱 (overactive bladder; OAB) は膀胱虚血が関連しているとされるが、CPPS、ICにも共通症状として認める、頻尿、尿意切迫感を主症状としさらに鑑別を困難にしている。そこで疾患鑑別に有用な検査法が急務な中で、病態モデルの尿中代謝物に着目し、病態分類を可能にする尿中バイオマーカーとなる代謝物の絞り込みを行い、病態分類のためのスコア化を目的とする。これにより、CPPS・IC患者の病態分類を可能にし、有効な治療に導く福音になると考え研究を立案した。

### 2. 研究の目的

病態モデルの尿のメタボローム解析を行い、候補代謝物を複数同定する。その結果の解析から、排尿症状を有する子宮内膜症患者、過敏性腸炎患者、間質性膀胱炎患者の尿メタボローム解析を行い、混在した症候群を病態分類可能なスコア化に発展させること。

### 3. 研究の方法

OABモデルとして確立している膀胱虚血 (AI) ラットを用い、偽手術ラットと膀胱粘膜組織において、病態モデルに特徴的なバイオマーカーを mRNA、蛋白レベルで探索する。AIモデルは、膀胱を栄養する内腸骨動脈の内膜を機械的損傷させたのち、高脂肪食を与えることにより作成する。高脂肪食を与えず、動脈内膜損傷のみの群も作成し比較検討する。これらの候補バイオマーカーをもとに、尿中代謝物質で差異が出るか検証する。

### 4. 研究成果

AI + 高脂肪食群、コントロール群、AI + 通常食群では、AI + 通常食で頻尿の改善は認めないが (図1) 膀胱血流の改善を認めた (図2)。これにより、AI + 高脂肪食群で虚血に伴い、OABが引き起こされることを確認した。

膀胱粘膜では AI+通常食群で CD31 と NLRP3 mRNA の発現が上昇していた (図3)。一方 IL1B、UPK2、CTGF、HIF など虚血に関連する既知のメディエーターは有意な変化を持たなかった。また、尿中で特徴的に上昇するメディエーターをとらえられなかった。

以上より、これまで OAB モデルとして確立された AI+高脂肪食モデルにおいて、膀胱粘膜での微小血管リモデリングに関連する CD31 や炎症反応に関連する NLRP3 など特徴的なメディエーターの探索まではできたが、これらを尿代謝レベルで差別化するほどのメディエーターをとらえることはできなかった。これは、尿中代謝物はかなり微量であることや、代謝物の構造的変化が早く起こることにより、試料が安定した、一定の条件での測定が困難であることが考えられる。よって、尿中代謝物を用いたバイオマーカーの確立には、違ったアプローチによる検討が必要と考えられた。

図 1

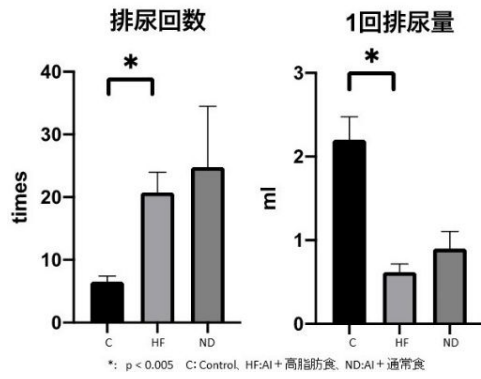


図 2

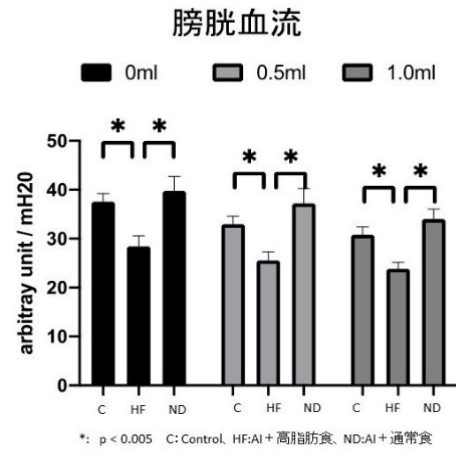
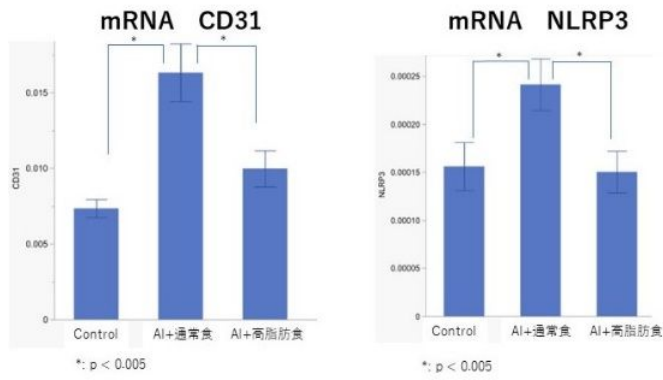


図 3 膀胱粘膜 mRNA



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 無
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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木村 信吾
2. 発表標題 ラット慢性骨盤虚血モデルにおける低出力衝撃波の有用性と、過活動膀胱治療メカニズムの解明
3. 学会等名 日本排尿機能学会
4. 発表年 2022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
研究分担者	伊藤 明宏  (Ito Akihiro)  (70344661)	東北大学・医学系研究科・教授   (11301)	
研究分担者	佐竹 洋平  (Satake Yohei)  (70783984)	東北大学・大学病院・助教   (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	方山 博路  (Katayama Hiromichi)  (90466558)	東北大学・大学病院・助教    (11301)	

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