

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 10 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21592070

研究課題名（和文）下部尿路閉塞に伴う膀胱微小循環の変化と交感神経遮断薬の微小循環に対する効果の検討

研究課題名（英文）A study on changes of microcirculation of the bladder wall caused by bladder outlet obstruction and effects of alpha adrenoceptor antagonists on impaired bladder microcirculation

研究代表者

後藤 百万 (GOTOH MOMOKAZU)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10186900

研究成果の概要（和文）：ラットにおいて膀胱過伸展モデル、膀胱虚血再灌流モデル、下部尿路閉塞モデルを作成し、CCD 生体顕微鏡により膀胱壁微小循環を解析するとともに、交感神経 $\alpha 1$ 遮断薬の作用を検討した。本研究により、前立腺肥大症による下部尿路閉塞では、膀胱過伸展による血流障害、虚血再灌流障害が発生し、膀胱機能障害を引き起こされることが示唆され、さらに交感神経 $\alpha 1A$ 受容体の作用を抑制する交感神経遮断薬の投与により、膀胱虚血、虚血再灌流障害が改善され、膀胱機能改善が得られることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：A bladder over-distension model, an ischemia-reperfusion model and a bladder outlet obstruction (BOO) model were created in rats, and microcirculation of the bladder wall was evaluated in those model rats using a pencil lens charge-coupled device microscopy system. In addition, the effect of sympathetic alpha-1 adrenoceptor (AR) antagonists on bladder microcirculation was assessed. From the results of the present study, it is suggested that bladder dysfunction occurs by an impairment of blood flow and ischemia-reperfusion injury in bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. Sympathetic alpha-1A AR antagonist will improve the bladder function by protecting the impairment of blood flow and ischemia-reperfusion injury.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：泌尿器科学

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：下部尿路閉塞・膀胱機能障害・膀胱微小循環・膀胱血流・交感神経 $\alpha 1$ 遮断薬・膀胱虚血再灌流・膀胱過伸展・前立腺肥大症

1. 研究開始当初の背景

下部尿路閉塞は、単に尿道抵抗増大による排尿時の通過障害のみならず、種々の膀胱機能変化、特に排尿筋過活動を引き起こすことが知られており、臨床的には膀胱機能の変化が、前立腺肥大症における尿排出障害のみならず蓄尿障害の原因と推測されている。近年、下部尿路閉塞に伴う膀胱機能障害の病態として、膀胱血流低下に伴う要因の重要性が指摘されている。すなわち、下部尿路閉塞に伴う膀胱機能障害の病態として、膀胱壁の部分除神経によるアセチルコリンに対する反応性の増加、平滑筋間隙低下による平滑筋易刺激性の増大、求心性知覚神経 C 線維の活動亢進などが示唆されているが、これらのすべてが下部尿路閉塞に起因する膀胱過伸展に伴う膀胱壁虚血に関与することが推測されている。他方、下部尿路閉塞に伴う膀胱機能障害の病因として最も基幹要因であると考えられる膀胱血流低下に関して信頼性のある検討はほとんど行われていない。

2. 研究の目的

(1) ラットを用いた実験により、膀胱過伸展モデル、膀胱虚血再灌流モデル、下部尿路閉塞モデルを作成する。

(2) 下部尿路閉塞、膀胱過伸展（膀胱過伸展モデル）による膀胱微小循環の変化、また過伸展解除（膀胱虚血再灌流モデル）による膀胱微小循環の変化を、ペンシル型 CCD 生体顕微鏡を用いることにより解析を行う（図 1、図 2）。

(3) 臨床において前立腺肥大症治療に用いられている交感神経 $\alpha 1$ 遮断薬の、膀胱虚血再灌流、下部尿路閉塞における膀胱微小循環に対する影響を検討することにより、同薬の膀胱機能に対する作用機序を解明する。さらに、前立腺肥大症における膀胱機能障害に対する治療ターゲットを明らかとする。

3. 研究の方法

(1) 膀胱微小循環の可視化

ペンシル型 CCD 生体顕微鏡システムを用いて膀胱微小循環の血流を測定する。1本の毛細血管の赤血球の動きをビデオにて記録し、時空間処理により膀胱血流の赤血球の移動速度 (ml/min/100gm) として評価する。

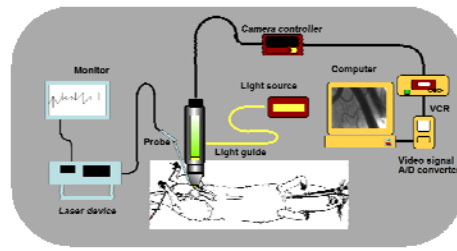


図1 ペンシル型 CCD 生体顕微鏡システムによるラット膀胱血流測定システム

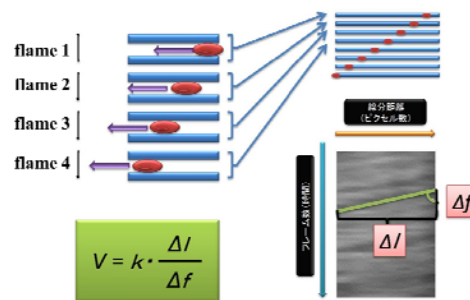


図2 時空間処理による赤血球移動速度測定

(2) 膀胱過伸展モデル、膀胱虚血再灌流モデルの作成と、膀胱微小循環の変化の観察

SD 系雌性ラット 12 週を用い、外尿道口からカテーテル (PE-50) を挿入し、膀胱内へ 0.05ml/分の速度で生理食塩水を計 2ml まで注入し、膀胱過伸展状態を作成した (膀胱過伸展モデル)。膀胱壁微小循環の解析は、腹壁切開により膀胱を露出し、ペンシル型 CCD 生体顕微鏡を用いて血流モニタリングを行った。膀胱過伸展後、膀胱内を空虚にすることにより、膀胱虚血再灌流モデルを作成した。膀胱過伸展モデル、膀胱虚血再灌流モデルで、膀胱過伸展期間、過伸展解除後 2 時間、膀胱血流を持続的に記録した。

(3) 膀胱虚血再灌流障害に対する交感神経 $\alpha 1$ 受容体遮断薬の影響の検討

ラット皮下に Alzet 浸透圧ポンプ (Durect 社、カリフォルニア、米国) を埋め込み、生理食塩水 (コントロール) あるいはタムロシンを充填し、2 週間の間投与を行い

(0.1mg/kg/日)、膀胱過伸展、および過伸展解除後の膀胱血流を解析した。

(4) 下部尿路閉塞 (BOO) モデルの作成

Wister 系雌性ラット 10 週を用いて、開腹し、尿道に直径 1.09mm のカテーテルを留置した状態で尿道を結紮し、尿道の部分閉塞を作成した。さらに、皮下に Alzet 浸透圧ポンプ (Durect 社、カリフォルニア、米国) を埋

め込み、生理食塩水（コントロール）あるいはタムスロシン（0.1mg/kg/日）、あるいはシロドシン（0.13mg/kg/日）を充填し、2週間の間投与を行った。

(5) BOO モデルラットにおける膀胱血流の解析とタムスロシン、シロドシンの膀胱微小循環に対する影響の検討

sham 手術群（開腹のみ）、BOO ラットコントロール群、BOO ラットタムスロシン投与群、BOO ラットシロドシン投与群において、膀胱血流の測定を行った。なお、シロドシン群では、膀胱頸部と体部に分けて膀胱血流の解析を行った。

4. 研究成果

(1) ペンシル型 CCD 生体顕微鏡により、膀胱壁の動脈、静脈、毛細血管を描出することができ、血流速度を赤血球速度として可視化し、測定することができた（図3）。

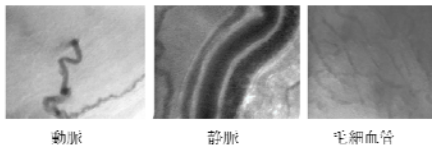


図3 生体顕微鏡による膀胱血管血流の可視化

(2) 膀胱過伸展モデルにおいて、膀胱内に生理食塩水を充填するに従い、膀胱血流が障害され、2ml 注入にて膀胱血流は停止した。その後、膀胱内の生理食塩水を除去し、すなわち、膀胱過伸展の解除により膀胱血流は改善するものの、2時間経過してもベースラインまでの回復は得られず、虚血再灌流障害が発生した。交感神経α1遮断薬タムスロシン（α1A およびα1D 受容体サブタイプに親和性を有する）投与群では再灌流後膀胱血流がベースラインまで回復し、交感神経α1遮断薬により膀胱虚血再灌流障害が防止されることが示された（図4）。

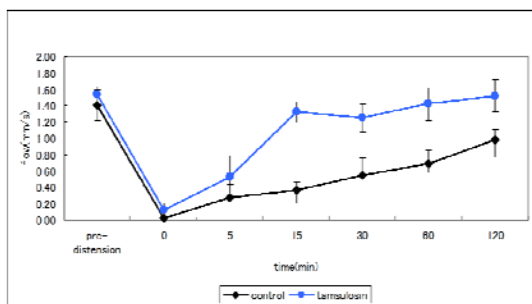


図4 膀胱過伸展、虚血再灌流による膀胱血流の変化とタムスロシンの影響

(3) BOO ラットを作成し、sham 手術群、BOO ラット生理食塩水投与群、タムスロシン投与群で膀胱（体部）血流を比較したところ、BOO ラットでは、sham 群に比べて、膀胱血流が有意に低下した。他方、タムスロシンを投与された BOO ラットでは生食投与群に比べて血流が有意に増加し（図5）、sham 群のレベルまで改善したことにより、交感神経α1A およびα1B に選択性を有する交感神経α1遮断薬のタムスロシンは下部尿路閉塞による膀胱血流低下を防止することが示された。

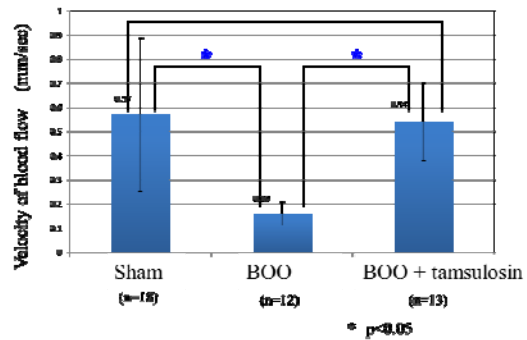


図5 下部尿路閉塞およびタムスロシンの膀胱血流に対する影響

(4) BOO ラットを作成し、sham 手術群、BOO ラット生理食塩水投与群、シロドシン投与群で膀胱頸部と体部で血流を比較したところ、いずれの群でも膀胱血流は頸部の方が体部より良好であった。BOO ラットでは、sham 群に比べて、膀胱血流が有意に低下したが、シロドシンを投与された BOO ラットでは生食投与群に比べて有意に増加し、sham 群のレベルまで改善したことにより（図6）、交感神経α1A のみに選択性を有する交感神経α1遮断薬のシロドシンは下部尿路閉塞による膀胱血流低下を防止することが示唆された。また、この変化は膀胱頸部（base）、体部（dome）いずれにおいても同様であった。

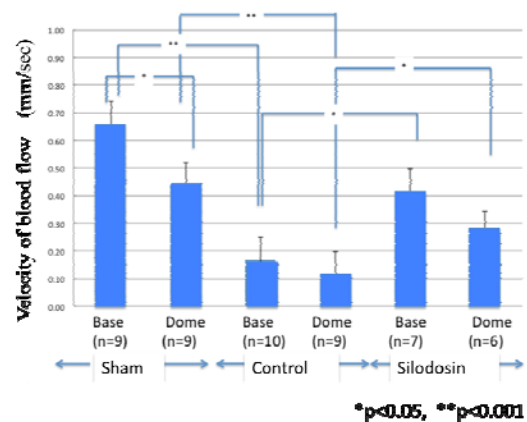


図6 膀胱過伸展、虚血再灌流による膀胱血流の変化とシロドシンの影響

(5) 今回の検討結果より、前立腺肥大症による下部尿路閉塞では、膀胱過伸展による血流障害、虚血再灌流障害が発生し、膀胱機能障害が引き起こされることが示唆され、さらに交感神経 α 1A受容体の作用を抑制する交感神経遮断薬の投与により、膀胱虚血、虚血再灌流障害が改善され、膀胱機能改善が得られることが示唆された。本知見は、今後の臨床診療において有用な情報であるのみならず、前立腺肥大症における膀胱機能障害に対する薬剤開発のターゲットについても有用な情報となった。

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 1 件)

- ① Mizuno H, Yamamoto T, Okutsu H, Ohtake A, Sasamoto M, Funahashi Y, Kato M, Hattori R, Gotoh M: Effect of tamsulosin on bladder microcirculation in a rat ischemia-reperfusion model, evaluated by pencil lens charge-coupled device microscopy system. Urology, 2011, 76, 1226 e 1-5. 査読有

[学会発表] (計 5 件)

- ① Takai S, Yamamoto T, Matsukawa Y, Hattori R, Gotoh M: Effect of silodosin on bladder microcirculation in a rat bladder outlet obstruction model: evaluation using a pencil lens charge-coupled device microscopy system. 27th Annual Meeting of European Urological Society, 2012年2月25日、パリ、フランス
- ② Mizuno H, Yamamoto T, Aota A, Gotoh M: Effect of tamsulosin on bladder microcirculation in a rat ischemia-reperfusion model, evaluated by pencil lens charge-coupled device microscopy system. 43rd Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2010年11月20日、デンバー、米国
- ③ 水野秀紀、山本徳則、松川宜久、服部良平、後藤百万: 下部尿路閉塞モデルラットにおける塩酸タムスロシンの膀胱微小循環に対する作用の可視化 第 17 回日本排尿機能学会、2010年9月30日、山梨市
- ④ Mizuno H, Yamamoto T, Aota A, Gotoh M: Visualization of the effect of

tamsulosin hydrochloride on bladder microcirculation in a rat bladder outlet obstruction model, evaluated by pencil lens charge-coupled device microscopy system. 27th Japan-korea Urological Congress, 2010年9月11日、京都市

- ⑤ 後藤百万: 下部尿路閉塞と膀胱血流障害: α 1ブロッカーによる症状改善メカニズムを探る 第98回日本泌尿器科学会総会、2010年4月29日、盛岡市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤 百万 (GOTOH MOMOKAZU)

研究者番号: 10186900

(2) 研究分担者

山本徳則 (YAMAMOTO YOKUNORI)

研究者番号: 20282636

(3) 連携研究者 なし