

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09393

研究課題名（和文）膀胱の線維化に至るHippo-Yap回路活性と低活動膀胱の関連性の検討

研究課題名（英文）relationship between Hippo-Yap circuit activity and hypoactive bladder leading to fibrosis of the bladder.

研究代表者

井原 達矢（Ihara, Tatsuya）

山梨大学・大学院総合研究部・医学研究員

研究者番号：90622407

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：摘出したマウス膀胱を培養液内で伸展状態のまま培養を行ったところ、経時的に線維化が進行してくることを確認した。膀胱の伸展刺激受容体の阻害剤（GsMTx4）を投与した際の培養では線維化がある程度抑制されていた。線維化の進行とともに、培養液内の線維化促進因子であるTGF- $\beta$ 1も上昇したが、GsMTx4の作用下においてはTGF- $\beta$ 1濃度も低下していた。これらより、膀胱の伸展状態の持続は線維化を促進させ、低活動膀胱に至る病態の原因とも考えられるが、伸展刺激の抑制は病態の進行を遅らせる事も可能であると思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膀胱出口部閉塞による残尿増加などは膀胱壁の慢性的な伸展刺激を生じさせている。機械センサーであるPiezo1などが恒常的に活性化されている状態でありこれらが膀胱壁の線維化を促進させ膀胱過活動や低活動を誘発させると考えられる。

将来的にも増加が予想されるこれら膀胱機能低下に対する新規の治療戦略や新規治療薬の創生に結び付け、高齢化社会のQOL向上に貢献したいと考える。

研究成果の概要（英文）：Ex vivo mouse bladders were cultured in the medium under the stretched state. fibrosis was observed to progress over time in the bladder. Fibrosis was suppressed when the bladder was treated with an inhibitor of mechanosensor receptors (GsMTx4). As fibrosis progressed, TGF- $\beta$ 1, a fibrosis-promoting factor, also increased in the culture medium, however TGF- $\beta$ 1 decreased under the GsMTx4 treatment. Thus, it is considered that the persistent stretching of the bladder promotes fibrosis, which may be the cause of the condition leading to a underactive bladder, however suppression of the mechanosensor receptor may delay the progression of the condition.

研究分野：排尿障害

キーワード：膀胱線維化 低活動膀胱

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

加齢に伴う血管内皮機能低下、動脈硬化、下部尿路閉塞による高圧排尿は膀胱血流障害を引き起こし膀胱壁の線維化を伴う低活動膀胱(DU/UAB)の発症に関与している。組織に対する機械的刺激は Hippo シグナル伝達系により制御され、この経路への過剰な慢性刺激は臓器の線維化、細胞外基質の肥厚により臓器機能障害の原因になると報告されている。DU/UAB の病態は不明なことが多いが、DU/UAB に陥った膀胱は膀胱壁の線維化を伴う形態変化を有している。DU/UAB の病態には Hippo シグナル伝達系の異常による膀胱壁の線維化が関与していると考えられており、長期の膀胱過伸展や虚血を伴う動物モデルなどを用い、DU/UAB と Hippo シグナル伝達系の関連を明らかにする。

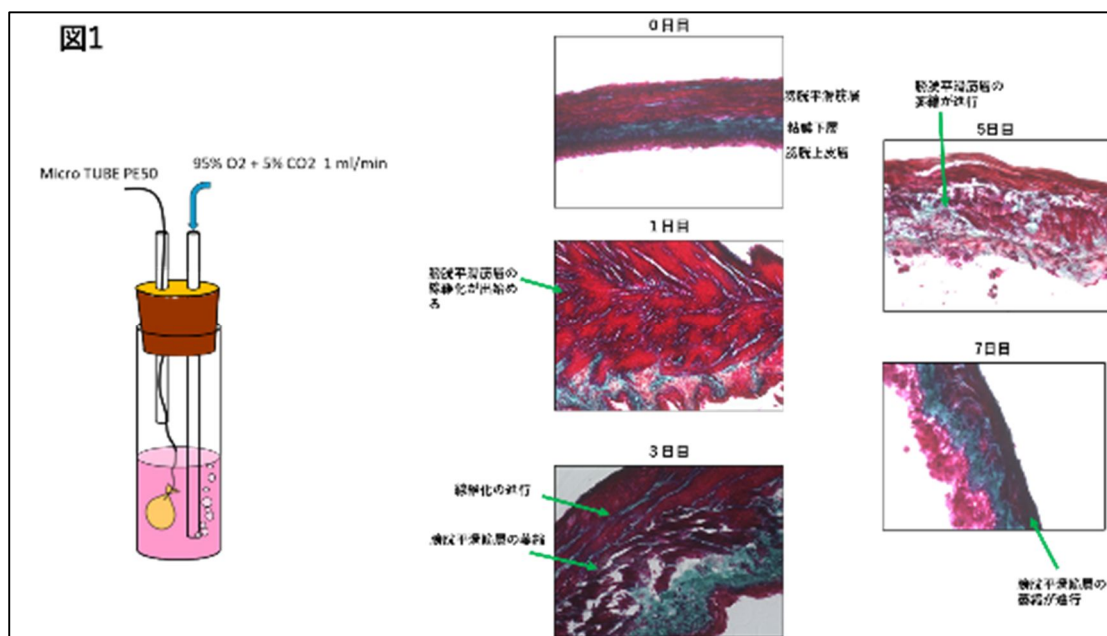
### 2. 研究の目的

DU/UAB の病態は未解明な事が多く、予防・治療は空白のままである。我々は今回、膀胱線維化と Thbs1-Hippo-Yap シグナル亢進との因果関係、さらにはこのシグナル伝達を抑制することによる DU/UAB 発症の予防効果を検討し、DU/UAB に対する新規の治療戦略、新規治療薬の創生に結び付けたいと考えている。

### 3. 研究の方法

#### 膀胱過伸展培養 (図1)

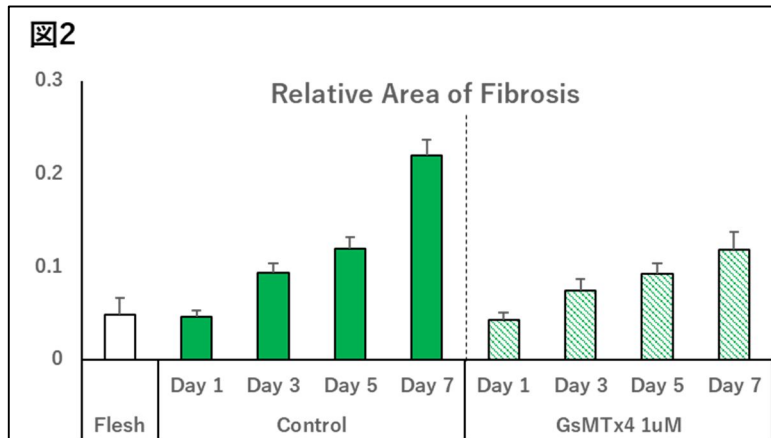
摘出したマウス膀胱を培養液内で伸展状態のまま培養を行ったところ、経時的に線維化が進行してくることを確認した。このモデルを使用し、培養液中の各種線維化促進因子を測定した。



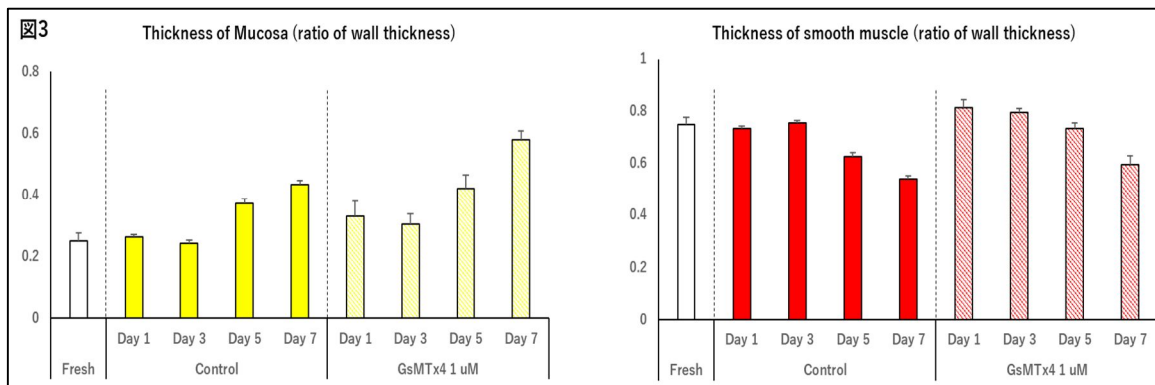
### 4. 研究成果

7日間における膀胱の過伸展培養において生じてくる膀胱筋層の線維化は、膀胱の伸展刺激受容体の阻害剤(GsMTx4)を投与した際の培養では線維化が抑制されていた。(図2)

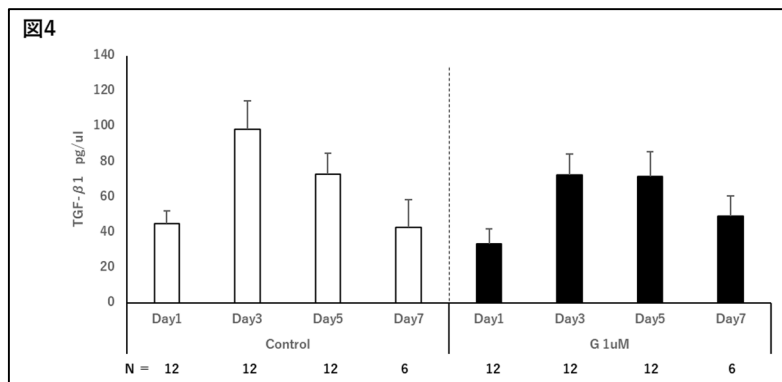
膀胱の構造的な変化はコントロール群、GsMTx4投与群において膀胱粘膜層の肥厚を伴い平滑筋層の萎縮を伴っていたが、平滑筋層の萎縮はGsMTx4投与群で抑制されていた(図3)。



膀胱過伸展培養モデルにおける膀胱内の培養液中のTGF- $\beta$ 1をELISAで測定したところ、線維化の進行とともに、培養液内の線維化促進因子であるTGF- $\beta$ 1も上昇したが、GsMTx4の作用下においてはTGF- $\beta$ 1濃度も低下していた。(図4)



これらより、膀胱の伸展状態の持続は線維化を促進させ、低活動膀胱に至る病態の原因とも考えられるが、伸展刺激の抑制は病態の進行を遅らせる事も可能であると思われる。RT-PCRにおいてHippo YapやPiezo1などの伸展刺激受容体の遺伝子発現率に有意な変化は見いだせなかったが、Ask1などの物理刺激で活性化するシグナル伝達因子は変化が見られていた。



膀胱出口部閉塞による残尿増加などは膀胱壁の慢性的な伸展刺激を生じさせている。機械センサーであるPiezo1などが恒常的に活性化されている状態でありこれらがAsk1の活性化を介し膀胱壁の線維化を促進させ膀胱過活動や低活動を誘発させると考えられる。伸展刺激受容体のGsMTx4は線維化を抑制させ、将来的にも増加が予想される膀胱機能低下に対する新規の治療戦略や新規治療薬の創生に結び付く可能性がある。

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