

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月22日現在

機関番号：13501
研究種目：挑戦的萌芽的研究
研究期間：2011～2012
課題番号：23659754
研究課題名（和文） 生体リズム異常に伴う夜間頻尿発症メカニズムと新規治療法 — 足浴の効果とその機序 —
研究課題名（英文） Mechanisms And Possible Novel Treatments for Nocturia related to Abnormal Circadian Rhythm
研究代表者 武田 正之 (TAKEDA MASAYUKI) 山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授 研究者番号：80197318

研究成果の概要（和文）：

高齢社会で大きな問題となる病態に排尿障害があり、特に過活動膀胱は加齢とともに増加し、生活の質の大きく影響します。過活動膀胱発生機序に関してはいまだ不明な点が多いのですが、何故尿意が起こる機序のなかで尿路上皮の役割が重要視されています。そのなかで、TRP イオンチャネル、VNUT、Piezo の重要性に関して報告してきましたが、夜間頻尿の発症機序として、時計遺伝子異常が注目されています。我々の研究によって、時計遺伝子 Per2 k/o マウスの排尿行動を調べた結果、明らかな日内変動の消失を認めました。現在、時計遺伝子異常と TRP、VNUT、Piezo との関連について、研究を進めています。

研究成果の概要（英文）：

Some of TRP (Transient Receptor Potential)s is thought to be important as mechano-sensitive cation channels in the urinary bladder. After activation of TRPV4 by stretch, ATP is released from the urothelial cells. The mechanisms of ATP production by cell-stretch include a novel small molecule transporter VNUT (Vesicular nucleotide transporter), and the expression level of VNUT correlates with human bladder function. Piezo 1, a novel mechanosensor molecule, is important for urinary bladder function. Knockout mice of Per 2, a clock gene, show disappearance of circadian rhythm.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

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：時計遺伝子、過活動膀胱、夜間頻尿、機械受容体

1. 研究開始当初の背景

膀胱における機械的受容体の発現、種類、および疾患との関係は、TRP イオンチャネルを中心に研究が開始された段階であった。排尿障害、特に夜間頻尿と概日リズムの関係につ

いては、ほとんど検討されていなかった。

2. 研究の目的

(1) 夜間、寒冷時の尿意と時計遺伝子、機

械センサーの異常との関係を調べる

(2)「高齢者の夜間頻尿・夜間多尿に対する就寝前の足浴による治療」の作用機序と時計遺伝子、機械センサーの異常との関係を調べる

3. 研究の方法

(1) ヒト遺伝子多型と臨床症状 (IPSS, OABSS, 排尿日誌など) との関係

(2) 「高齢者の夜間頻尿・夜間多尿に対する就寝前の足浴」における「時計遺伝子」と「機械センサー」との関係

(3) マウス、ラット膀胱平滑筋細胞、上皮細胞培養系、上皮下に存在する間質細胞 (筋繊維芽細胞) の培養系の作成

(4) ヒト膀胱平滑筋細胞、上皮細胞培養系、上皮下に存在する間質細胞 (筋繊維芽細胞) の培養系の作成

(5) 時計遺伝子のノックダウンによる機械センサー (TRP) 機能

4. 研究成果

本研究に先立って、特に尿路上皮に発現するイオンチャネルである TRP イオンチャネルファミリーのなかでも TRPV4 が伸展刺激に対して強く反応し、さらに求心性伝達機構に重要と考えられる ATP の分泌に関与することを証明した。

本研究では、ATP の分泌機構のなかで、VNUT の意義について検討した。また、臨床検体を用いてこれらの分子の発現程度と臨床データとの関連を調べた。

Piezol はマウス膀胱に発現していることが報告された。そこで我々は、マウス膀胱における新たな mechanically activated cation channel の候補である Piezol の発現とその局在、機械伸展刺激に対する機能について調べた。研究結果から、Piezol は膀胱上皮細胞におけるメカノセンサーとして機能し、求心性シグナル伝達の key-molecular のひとつであると考えられる。

Per2 k/o マウスの排尿行動を調べた結果、明らかな日内変動の消失を認めた。

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)

[英文雑誌論文] (計 46 件)

- (1) Akira Yoshida, Yusuke Fuchihata, Shiori Kuraoka, Ayaka Osano, Atsushi Otsuka, Seiichiro Ozono, Masayuki Takeda, Keisuke Masuyama, Isao Araki,

Shizuo Yamada:

Fesoterodine, its active metabolite and tolterodine bind selectively to muscarinic receptors in human bladder mucosa and detrusor muscle. *Urology*, 81, 4:920 e1-5, 2013. 査読有

- (2) Mitsuharu Yoshiyama, Roppolo James R, Masayuki Takeda, William C de Groat: Effects of Urethane on reflex activity of lower urinary tract in decerebrate unanesthetized rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 304:F390 - F396, 2013. 査読有
- (3) Kai Li, Yuan Chi, Qiaojian Yan, Kun Gao, Hiroyuki Matsue, Masayuki Takeda, Masanori Kitamura, Jian Yao: Connexin 43 hemichannel-mediated regulation of connexin 43. *PLoS One*, 8:e58057, 2013. 査読有
- (4) Kai Li, Jian Yao, Norifumi Sawada, Masanori Kitamura, Kar-Eric Andersson, Masayuki Takeda: Beta-Catenin-Signaling Contributes to Platelet Derived Growth Factor Elicited Bladder Smooth Muscle Cell Contraction Through Up-Regulation of Cx43 Expression. *J Urol*, 188:306-315, 2012. 査読有
- (5) Masayuki Takeda, Osamu Nishizawa, Takeshi Imaoka, Yoji Morisaki, Lars Viktrup: Tadalafil for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Japanese Men with Benign Prostatic Hyperplasia: Results from a 12-week Placebo-controlled Dose-finding Study with a 42-week Open-label Extension. *LUTS*, 4: 110-119, 2012. 査読有
- (6) Kai Li, Jian Yao, Liye Shi, Norifumi Sawada, Yuan Chi, Qiaojing Yan, Hiroyuki Matsue, Masanori Kitamura, Masayuki Takeda: Reciprocal regulation between proinflammatory cytokine-induced iNOS

and connexin43 in bladder smooth muscle cells. J Biol Chem, 286:41552-41562, 2011. 査読有

(7) Yongyang Wu, Tatsuya Miyamoto, Kai Li, Hiroshi Nakagomi, Norifumi Sawada, Satoru Kira, Hideki Kobayashi, Hidenori Zakoji, Takayuki Tsuchida, Mizuya Fukazawa, Isao Araki, Masayuki Takeda: Decreased Expression of the Epithelial Ca²⁺ Channel TRPV5 and TRPV6 in Human Renal Cell Carcinoma: Associated with Vitamin D Receptor. J. Urol, 186:2419-2425, 2011. 査読有

(8) Masanori Beppu, Isao Araki, Mitsuharu Yoshiyama, Shuqi Du, Hideki Kobayashi, Hidenori Zakoji, Masayuki Takeda: Bladder Outlet Obstruction-Induced Expression of Prostaglandin E2 Receptor Subtype EP4 in the Rat Urinary Bladder: a Possible Counteractive Mechanism Against Detrusor Overactivity, J. Urol, 186:2463-9, 2011. 査読有

[学会発表] (計 65 件)

- (1) Masayuki Takeda ;
AUA Plenary Session 3. Highlight on Urodynamics/Female Urology, The 107th Annual Meeting of The American Urological Association, Atlanta, USA, May 22, 2012.
- (2) Hiroshi Nakagomi, Tsutomu Mochizuki, Tatsuya Miyamoto, Mitsuharu Yoshiyama, Isao Araki, Yoshinori Moriyama, Schuichi Koizumi, Masayuki Takeda: VNUT (Vesicularnucleotide transporter) plays a crucial role in stretch-evoked ATP release from the urothelium. The 107th Annual Meeting of The American Urological Association, Atlanta, USA, 2012. May 20, 2012.
- (3) Wu Yongyang, Tatsuya Miyamoto, Li Kai, Hiroshi Nakagomi, Norifumi Sawada, Satoru Kira, Hideki Kobayashi, Hidenori Zakoji, Isao Araki, Masayuki Takeda: Significant correlation between Vitamine D receptor and epithelial Ca²⁺ ion channel TRPV5 and TRPV6 in renal cell carcinoma. The 107th Annual Meeting of The

American Urological Association, Atlanta, USA, 2012. May 20, 2012.

(4) Mitsuharu Yoshiyama, Tsutomu Mochizuki, Hiroshi Nakagomi, Tatsuya Miyamoto, Masayuki Takeda:

Evaluation of increased voiding frequency in mice with type 2 diabetes mellitus.

The 107th Annual Meeting of The American Urological Association, Atlanta, USA, 2012. May 21, 2012.

(5) Li Kai, Jian Yao, Norifumi Sawada, Tatsuya Miyamoto, Masanori Kitamura, Masayuki Takeda:

Beta-catenin signaling PDGF-elicited bladder smooth muscle cell contraction through upregulation of Cx43 expression.

The 107th Annual Meeting of The American Urological Association, Atlanta, USA, 2012. May 21, 2012.

[図書] (計 15 件)

(1) Fry CH, Chako S, Wachter S. de, Kanai AJ, Takeda M, Young JS :Committee 2-Cell Biology, "Incontinence 5th ed. ", Abrams, P., Cardozo, L., Khoury, S., Wein, A. ed. Health Publication Ltd., London, 109-178, (2013)

(2) 武田正之: 各論 症候と検査への対応の仕方(診断)8. 排尿・蓄尿障害(尿閉, 残尿感, 尿失禁)腎疾患治療マニュアル 2012-13, 64-71, 東京医学社、2012

(3) 武田正之: 各論 第4章尿路疾患(泌尿器科関連疾患); 5 小児の排尿異常、小児腎臓病学:356-360、診断と治療社 2012

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 新規頻尿治療薬としてのGsMTX4の
効果

発明者: 宮本達也

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 2012-232440

出願年月日: 2012年10月19日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田 正之 (TAKEDA MASAYUKI)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授

研究者番号：80197318

(2)研究分担者

座光寺 秀典 (ZAKOJI HIDENORI)
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・助教
研究者番号：60345717

中込 宙史 (NAKAGOMI HIROSHI)
山梨大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：80418714

澤田 智史 (SAWADA NORIFUMI)
山梨大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：70402055

(3)連携研究者

なし