

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590722

研究課題名(和文) 骨盤臓器におこる疼痛が交感神経反射により膀胱過活動を発生する機序

研究課題名(英文) Hypogastric afferent cause hyperactive bladder following pelvic organ inflammation

研究代表者

河谷 正仁 (KAWATANI, MASAHIITO)

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00177700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)： 骨盤臓器(膀胱、子宮、直腸)からの下腹神経求心性神経は交感神経シナプス伝達を修飾した。蓄尿によって下腹神経求心性線維の活動が活発していくと下腹神経節のシナプス伝達を抑制して蓄尿活動が弱めることが明らかとなった。過活動膀胱の成因として、子宮の炎症性反応が交感神経節での神経活動を弱める機構がある可能性がある。

研究成果の概要(英文)： Afferent components of hypogastric nerve which innervate to urinary bladder, uterus or colon, modulate synaptic transmission of the hypogastric ganglia in the cat. Storage of the urine in the bladder activate the afferent nerve activity and inhibit the sympathetic efferent activity. Inflammation of the uterus elicits the hypogastric nerve afferent activity and inhibit ten storage mechanisms to the bladder. This might one of the mechanism of the hyperactive bladder.

研究分野：自律神経科学、生理学、神経生理学

キーワード：下腹神経 骨盤痛 過活動膀胱 ATP プロスタグランジン

1. 研究開始当初の背景

膀胱の知覚過敏は上皮細胞の piezo チャネルや TRP チャネルが活性化しそこから ATP が放出されたり、粘膜下組織の間質でマクロファージを含めた炎症反応による PGE2 の放出され、これらが知覚神経刺激し過活動膀胱を作りだすと考えられている。その知覚神経の主な経路は仙部副交感神経の骨盤神経である。最近では膀胱へのもう1つの自律神経である腰部交感神経の下腹神経は、知覚機構としては検討されなくなった。交感神経の中継神経節である下腹神経節ではシナプス伝達がおきるがその他に左右の下腹神経間に、神経節を介する反射が存在する。骨盤臓器からの交感神経性知覚入力存在、反射存在、機能について検討がなされていなかった。また、この知覚入力が反射によって膀胱収縮機構に及ぼす影響も検討されていなかった。骨盤内にある臓器の交感神経知覚路を介する相互作用の検討し、腸管や子宮の炎症における末梢交感神経反射を介する排尿修飾活動に及ぼす影響を明らかとすることが必要であると考えられた。

2. 研究の目的

膀胱、子宮、直腸からの交感神経知覚路によっておこる膀胱反射の活性化を明らかとする。また、炎症モデルなどによるこの知覚路の活性化が腰部交感神経である下腹神経下腹神経反射を介し、骨盤臓器に影響を与え、排尿の促進をきたすかについて検討する。

3. 研究の方法

麻酔下雌ネコを用いて下腹神経節を剥離し交感神経節前神経を電気刺激し下腹神経からシナプス伝達を記録した。反対側の下腹神経を剥離し電気刺激し先ほどの下腹神経より放電を記録した。次にこの下腹神経への節前線維をすべて切断し、中枢神経からの影響をなくした。

仙髄の脊髄神経(S1-S3)を両側性に切断し、

膀胱内のカテーテルを挿入し生理食塩水注入と内圧測定を実施しながら、下腹神経放電を測定した。一側の下腹神経を中央で切断してそれぞれの段端から放電の変化を記録した。また、膀胱内に酢酸(0.1%)を注入し拡張させると、末梢端での放電上昇閾値を検討した。

子宮への電気刺激(30V、30Hz、2分)、ないし子宮内に PGE2(10-5M)を注入したり、直腸の拡張(60cmH₂O)や PGE2(10-5M)の注入を行い、下腹神経から放電を記録した。

4. 研究成果

下腹神経節に入力する腰部交感神経を電気刺激すると低電圧(1-3V)、低頻度(0.5-1Hz)の刺激で節後線維のある下腹神経の複合活動電位が記録された、これは神経節遮断薬ヘキサメソニウム(C6)で消失した。反対側下腹神経を剥離し下腹神経相互の連絡を見るため、片方を刺激、片方を記録として検討したところ高電圧(10-30V)、高頻度(20-30Hz)で複合活動電位が記録されたが、C6では変化しなかった。この反射は下腹神経節に入力する腰部交感神経をすべて切断してもなくなり、下腹神経下腹神経間の反射(ソコウニン反射)であると判断した。

骨盤臓器から下腹神経への神経線維連絡を確認するため、仙髄の脊髄神経(S1-S3)を両側性に切断してから下腹神経に電極を設置した。膀胱を電気刺激(20V, 1-7Hz)で、子宮(30V, 1Hz),直腸(30V,1Hz)で同側の下腹神経への放電が記録された。

下腹神経節に入力する腰部交感神経を電気刺激して一側の下腹神経を切断してその中央側(下腹神経側)でシナプス伝達を記録しておき、先の膀胱、子宮、直腸を電気するとこの交感神経シナプス伝達の複合活動電位は一過性に低下した。その最大抑制は膀胱では30%、子宮では70%、直腸では20%であった。

膀胱内のカテーテルを挿入し生理食塩水

注入と内圧測定を実施しながら、下腹神経放電を測定した。膀胱内圧の上昇は 20cmH₂O 以上になると放電頻度が上昇した。膀胱内に酢酸(0.1%)を注入し拡張させると、放電上昇閾値は 10cmH₂O に低下し、その後の放電数の上昇も顕著であった。一側の下腹神経を中央付近で切断しその中央側と末梢側(膀胱側)で放電を記録すると中央側では放電が消失し、末梢側では引き続き放電が記録された。下腹神経節の入力する腰部交感神経を電気刺激して下腹神経で測定されるシナプス伝達は膀胱充満による変化は認められず、酢酸処理後は大きさの低下(67%コントロール)が認められたがその後、膀胱充満させても大きさは変わらなかった(67%コントロール)。

子宮への電気刺激(30V, 30Hz, 2分)によって下腹神経から放電が記録された。また、子宮内に PGE₂(10-5M)を注入しても同様の下腹神経への放電の増大が記録された。さらに下腹神経節の入力する腰部交感神経を電気刺激して下腹神経で測定されるシナプス伝達は電気刺激では顕著ではなかったが、PGE₂では顕著の低下した(30%コントロール)。また、膀胱に生理食塩水を持続注入し排尿反射を継続して測定すると、子宮の電気刺激では顕著な変化は認められないが、PGE₂灌流では排尿間隔の短縮が認められた。

直腸の拡張(60cmH₂O)や PGE₂(10-5M)の注入では神経放電の変化も下腹神経節に入力する腰部交感神経を電気刺激して下腹神経で測定されるシナプス伝達の変化も認められなかった。

一方膀胱にある程度生食を入れ、膀胱内圧が測定できる状態を作り、一側の下腹神経のみを切断してその中枢端を電気刺激(30V, 30Hz)しても膀胱収縮は起こらなかった。

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6件)

- 1) Matsumoto-Miyai, K., Yamada, E., Yoshizumi, M., Kawatani, M. (2012) The regulation of distention-induced ATP release from urothelium by the adenylyl cyclase/cyclic AMP pathway. *Biomedical Res* 33, 153-157
- 2) 松本-宮井和政, 河谷正仁 (2012) 膀胱上皮からのATP分泌における貯蔵量作動性Ca²⁺流入とCa²⁺抑制性アデニル酸シクラーゼの役割. *排尿障害プラクティス* 20, 16-23
- 3) 箱崎敦志, 井本敬二, 林 勸生, 河谷正仁, 古江秀昌 (2013) In vivoパッチクランプ法を用いた脊髄における内臓感覚シナプス伝達の解析と下部尿路機能の中枢性制御. *Pain Res.* 28, 157-165.
- 4) 善積 克, 松本-宮井 和政, 林田健一郎, 河谷正仁 (2013) 膀胱知覚と脊髄の可塑性, 最近の知見 *排尿プラクティス* 21, 15-23.
- 5) Fukiya Y, Yoshizumi M, Saito M, Matsumoto-Miyai K, Nimura T, Kawatani M. (2014) Synergistic effects of loxoprofen and glycine on the micturition reflex in conscious rats, *Biomedical. Research* 35, 17-23.
- 6) 河谷正仁, 松本-宮井和政, 善積 克 (2014) 膀胱の自律神経支配, *Clinical Neuroscienc* 32, 1363-1365.

[学会発表](計10件)

- 1) Matsumoto-Miyai, K., Yoshizumi, M., Kawatani, M. (2012) Suppression of distention n-elicited urothelial ATP release by NO-cGMP pathway. Society for Neuroscience 42st Annual Meeting, October 15th, New Orleans, USA
- 2) 松本-宮井和政, 善積 克, 河谷正仁 (2012) 内在性セロトニンシグナルの賦活化による膀胱上皮からのATP分泌抑制. 第19回日本排尿機能学会, 8月31日, 名古屋
- 3) 松本-宮井和政, 善積 克, 河谷正仁 (2012) 内臓知覚伝達に寄与する膀胱上皮からのATP分泌の調節機構. 第40回自律神経生理研究会, 12月1日, 東京
- 4) 善積 克, 松本-宮井和政, 河谷正仁 (2012) ラット膀胱伸展時における脊髄グルタミン酸遊離量の変化. 第40回自律神経生理研究

会,12月1日,東京

5) 善積 克,松本-宮井 和政,河谷 正仁
(2013)覚醒下ラットの排尿機能に対する中
枢 α_1 -アドレナリン受容体サブタイプの役割.

第90回日本生理学会大会,3月27日,東京

6) 新澤枝里子,松本-宮井和政,善積 克,河谷
正仁(2013) 伸展刺激に応じた食道上皮か
らのATP分泌の制御機構. 第90回日本生理
学会大会,3月27日,東京

7) 松本-宮井和政,善積 克,河谷正仁(2013)
一酸化窒素-cGMP経路による膀胱上皮からの
ATP分泌の抑制. 第20回日本排尿機能学会,
9月19日,静岡

8) Yoshizumi, M., Matsumoto-Miyai, K.,
Kawatani, M. (2014) Inhibitory effects of
loxoprofen and glycine on the micturition
reflex in conscious rats. Society for
Neuroscience 44st Annual Meeting, November,
Washington DC, USA, November 17th,
Washington DC.

9) 吹谷由美子,善積 克,松本-宮井和政,
河谷正仁(2014) 覚醒下ラットにおけるロキ
ソプロフェン及びグリシン併用投与による
排尿機能抑制の相乗効果,第102回日本泌
尿器科学会総会,4月25日,神戸

10) 善積 克,松本-宮井和政,河谷正仁
(2014)覚醒下ラットにおけるロキソプロ
フェン及びグリシンの排尿機能抑制効果と
併用投与による効果,第21回日本排尿機能
学会,9月18日,岡山

〔図書〕(計5件)

1) 松本-宮井和政,河谷正仁(2013)内臓痛
のメカニズム. 痛みの Science & Practice
シリーズ第2巻: 痛みの薬物治療(山本達
郎編集), 文光堂, 東京, 50-57.

2) 松本-宮井和政,河谷正仁(2013) 痛み
(しびれ)の分類. 痛み・しびれ: その原因
と対処法. (山本隆允編集), 真興交易(株)医書
出版部, 東京, 25-30.

3) 松本-宮井和政,河谷正仁(2014): 神経因
性膀胱ベッドサイドマニュアル,

中外医学社, 東京, 9-20.

4) 松本-宮井和政,河谷正仁(2014): 痛み診
療キーポイント, 痛みの Science & Practice
シリーズ第6巻, 文光堂, 東京, p.54.

5) 松本-宮井和政,河谷正仁(2014): 痛み診
療キーポイント, 痛みの Science & Practice
シリーズ第6巻, 文光堂, 東京, p.55.

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河谷 正仁 (Kawatani Masahito)
秋田大学大学院医学系研究科 教授
研究者番号: 00177700

(2) 研究分担者

宮井 和政 (Miyai Kazumasa)
関西看護医療大学 特任准教授
研究者番号: 60283933

伊藤登茂子 (Ito Tomoko)
秋田大学大学院医学系研究科 教授
研究者番号: 50241675

善積 克 (Yoshizumi Masaru)
秋田大学大学院医学系研究科 助教
研究者番号: 70553379