

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462454

研究課題名(和文) 動脈硬化に伴う慢性膀胱虚血による低活動膀胱動物モデルの開発と病態の解明

研究課題名(英文) The development of a rat model of bladder underactivity induced by chronic bladder ischemia

研究代表者

野宮 正範 (NOMIYA, Masanori)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・泌尿器外科・医長

研究者番号：00398348

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、膀胱虚血の重症化や長期化に伴って膀胱機能障害は膀胱過活動から膀胱低活動へ進行するか検討した。膀胱過活動(排尿間隔の短縮と残尿を伴わない膀胱容量の減少)は、膀胱虚血の比較的軽症および早期に認められた。一方、虚血の重症化と長期化に伴い、膀胱機能障害は、膀胱低活動(排尿間隔の延長と有意な残尿を伴う膀胱容量の増大)へ進行した。慢性膀胱虚血は、進行性膀胱機能障害の原因となることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We developed a rat model of bladder underactivity induced by chronic bladder ischemia. A prominent finding in this model is that bladder overactivity was observed in the relatively early period, whereas bladder underactivity was found in the late period. Chronic bladder ischemia and repeated ischemia / reperfusion produce oxidative stress in the bladder, leading to denervation of the bladder and expression of tissue damaging molecules in the bladder wall. This may contribute to the development of bladder overactivity progressing to bladder underactivity. Our findings suggest that prolonged bladder ischemia may cause bladder dysfunction, which develops from bladder overactivity to bladder underactivity.

研究分野：排尿障害

キーワード：低活動膀胱 膀胱虚血

1. 研究開始当初の背景

低活動膀胱は、加齢とともに増え、著明な残尿や尿閉、尿勢低下、尿失禁などの症状と膀胱機能検査にて膀胱収縮力の低下や尿意感覚の低下消失を認め、重症尿路感染症や腎機能障害に至ることも多い疾患である。低活動膀胱の病因として、糖尿病、骨盤内臓手術、脊椎疾患などに続発する末梢神経障害に関連付けられているものの、大多数の患者は原因不明の特異性低活動膀胱であり、加齢とともにその有病率は増加する。ある統計では、施設入居高齢者で尿失禁のある方の約3分の2に低活動膀胱が認められたとの報告もある。低活動膀胱の病態として、尿排出のための情報を脳から膀胱に伝える遠心性神経の障害、尿意を中枢に伝えるための求心性神経の障害、そして、膀胱平滑筋成分の減少や線維成分の増加による膀胱自体の器質的な変化などが考えられているもののコンセンサスは得られていない。一般的に、膀胱は神経伝達物質アセチルコリンとムスカリン受容体の作用によって膀胱収縮が起こることから、低活動膀胱患者に対し、ムスカリン受容体作動薬ベサネコールやコリンエステラーゼ阻害薬臭化ジスチグミンが治療薬として投与されているものの有効とはいえない。超高齢化社会を迎えた現在、その病態解明と治療法の開発は急務であるが、低活動膀胱の病態メカニズムはまだ明らかにされていない。この背景には、ヒトの低活動膀胱を mimic する有用な動物モデルがないことも一つの要因と思われる。

一方、加齢に伴い血管内皮機能は低下し、血管危険因子である高血圧、脂質異常、糖尿病および喫煙などの生活習慣病の集積は、血管内皮障害や動脈硬化症を引き起こす。さらに、腸骨動脈分岐部や腹部動脈分岐部は、動脈硬化の最も発生しやすい部位であることは良く知られている。ヒトの尿生殖器(特に膀胱、前立腺、子宮、陰茎、尿道など)への血流は、主に腸骨動脈からの分枝によって供給される。よって、腹部大動脈分岐部ならびに腸骨動脈分岐部の動脈硬化性閉塞性病変が、その末梢の血管や尿生殖器の血流に影響を与えることは容易に予想される。我々は、動脈硬化研究で広く用いられているバルーンカテーテルによる血管内皮擦過傷害の手技(下図1)を応用して慢性膀胱虚血ラットモデルを開発し、膀胱虚血による膀胱機能障害を検討してきた。つまり、膀胱の上流血管である両側腸骨動脈の内皮内膜をバルーンにて擦過傷害し、高コレステロール食で2ヶ月間飼育することによって、両側腸骨動脈閉塞性変化とそれに伴う慢性膀胱虚血、および酸化ストレスが関与する膀胱機能障害を証明した(Nomiya M, Yamaguchi O, et al., *Neurourol Urodyn*; 2012, Sagawa K, Nomiya M, et al., *Urology*; 2013)。

これらの結果を踏まえて、我々は、次のような仮説に至った。血管内皮障害や動脈硬化は、

加齢や老化とともに進行する現象であり、慢性膀胱虚血に伴う膀胱機能障害もまた進行性の病態ではないだろうか。言い換えれば、膀胱機能障害の程度は、膀胱虚血の重症度や膀胱虚血の期間に依存し、例えば長期間の高度の膀胱虚血は、平滑筋ダメージ、神経障害、膀胱線維化を導き、膀胱低活動を引き起こすのではないか。

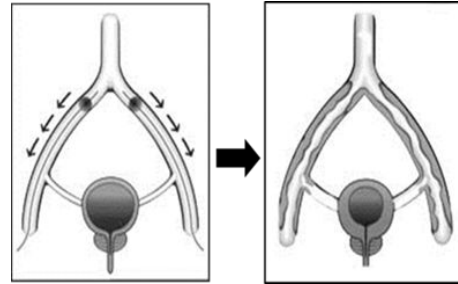


図 1

2. 研究の目的

本研究の目的は、慢性膀胱虚血による低活動膀胱動物モデルの開発とその病態の解明についての検討である。

3. 研究の方法

[対象と方法](1); 膀胱虚血の重症化の検討: 雄性ラットを対照群、L-NAME (NOS 阻害剤: 薬剤性的内皮障害) 投与群、両側腸骨動脈バルーンカテーテル内皮傷害(AI)群と AI + L-NAME 投与群の血管ダメージの異なる4群に分け、8週間飼育後に膀胱内圧測定を行った。(2); 膀胱虚血の長期化の検討: 雄性ラットを対照群と AI 群に分け、4、8、12 および 33 週以上経過した時点で膀胱内圧測定を行った。安楽死させた後、摘出した腸骨血管と膀胱標本の病理組織学的分子生物学的検討を行った。

4. 研究成果

(1); 対照群と比し、L-NAME 群と AI 群の排尿間隔は短縮し膀胱容量の減少を認めた。一方、AI + L-NAME 群の排尿間隔は著明に延長し、膀胱容量の増大と有意な残尿の発生を認めた。AI + L-NAME 群の総腸骨動脈は、動脈閉塞性変化を示し、4 群間で最も壁肥厚が顕著であった。(2); AI 後 4、8 週目では、対照群に比べ、排尿間隔は有意に短縮し膀胱容量も減少していた。残尿量は差を認めなかった。AI 後 12 週目では、個体間のばらつきが大きく有意な差に至らなかった。AI 後 33 週以上では、逆に排尿間隔が著明に延長し膀胱容量の増大と有意な残尿発生を認めた。

結論

膀胱過活動(排尿間隔の短縮と残尿を伴わない膀胱容量の減少)は、膀胱虚血の比較的軽症および早期に認められた。一方、虚血の重症化と長期化に伴い、膀胱機能障害は、膀胱低活動(排尿間隔の延長と有意な残尿を伴う

膀胱容量の増大)へ進行した。本研究の結果から、慢性膀胱虚血は、進行性膀胱機能障害の原因となることが示唆された。

<引用文献>

The effect of atherosclerosis-induced chronic bladder ischemia on bladder function in the rat. *Neurourol Urodyn* 2012;31:195-200.

Nomiya M, Yamaguchi O, Andersson KE, et al.

Impaired detrusor contractility in a rat model of chronic bladder ischemia.

Urology. 2013 in press

Sagawa K, Aikawa K, Nomiya M, et al.

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10件)

Silodosin, an $\alpha(1A)$ -Adrenoceptor Antagonist, May Ameliorate Ischemia-Induced Bladder Denervation and Detrusor Dysfunction by Improving Bladder Blood Flow.

Goi Y, Tomiyama Y, Maruyama I, Tatemichi S, Maruyama K, Kobayashi M, Nomiya M, Yamaguchi O. *Pharmacology*.

2016;97(3-4):161-70. doi: 10.1159/000443965

Melatonin Improves Erectile Function in Rats With Chronic Lower Body Ischemia.

Sawada N, Nomiya M, Zarifpour M, Mitsui T, Takeda M, Andersson KE.

J Sex Med. 2016 Feb;13(2):179-86. doi:

10.1016/j.jsxm.2015.12.018

Chronic Pelvic Ischemia: Contribution to the Pathogenesis of Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): A New Target for Pharmacological Treatment?

Andersson KE, Nomiya M, Yamaguchi O. *Low Urin Tract Symptoms*. 2015 Jan;7(1):1-8. doi: 10.1111/luts.12084

Preventive Effect of Hydrogen Water on the Development of Detrusor Overactivity in a Rat Model of Bladder Outlet Obstruction.

Miyazaki N, Yamaguchi O, Nomiya M, Aikawa K, Kimura J. *J Urol*. 2016 Mar;195(3):780-7. doi:

10.1016/j.juro.2015.10.117

Possible effect of lysophosphatidic acid on cell proliferation and involvement of lysophosphatidic acid and lysophosphatidic acid receptors in mechanical stretch-induced mitogen-activated protein kinase.

Kawashima Y, Kushida N, Kokubun S, Ogawa S, Shiomi H, Ishibashi K, Aikawa K, Ikegami K, Nomiya M, Yamaguchi O. *Int J Urol*. 2015 Aug;22(8):778-84. doi: 10.1111/iju.12799

Chronic bladder ischemia and oxidative stress: new pharmacotherapeutic targets for lower urinary tract symptoms. Nomiya M, Andersson KE, Yamaguchi O. *Int J Urol*. 2015 Jan;22(1) doi: 10.1111/iju.12652

Protective effect of tadalafil on the functional and structural changes of the rat ventral prostate caused by chronic pelvic ischemia. Zarifpour M, Nomiya M, Sawada N, Andersson KE. *Prostate*. 2015 Feb 15;75(3):233-41. doi: 10.1002/pros.22909

Pelvic arterial occlusive disease affects the RhoA/Rho-kinase pathway in bladder smooth muscle.

Akaihashi H, Nomiya M, Hata J, Yabe M, Takahashi N, Haga N, Kushida N, Ishibashi K, Aikawa K, Yamaguchi O, Kojima Y. *J Urol*. 2015 Feb;193(2):706-13. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.102

Pharmacological treatment of chronic pelvic ischemia. Andersson KE, Nomiya M, Sawada N, Yamaguchi O. *Ther Adv Urol*. 2014 Jun;6(3):105-14. doi:

10.1177/1756287214526768

Urinary bladder mucosal responses to ischemia.

Sunagawa M, Wolf-Johnston A, Nomiya M, Sawada N, Andersson KE, Hisamitsu T, Birder LA. *World J Urol*. 2015 Feb;33(2):275-80. doi: 10.1007/s00345-014-1298-1

[学会発表](計10件)

2014.6.14 第27回日本老年泌尿器科学会 山形市

慢性膀胱虚血による膀胱機能障害に対する新たな治療法の開発

—動脈硬化性閉塞性変化を伴う慢性膀胱虚血ラットモデルを用いた検討—
野宮 正範、山口 脩、赤井畑 秀則、秦 淳也、小島 祥敬

2014.Sep 13. 9th Pan-Pacific Continence Society meeting, Taichung, Taiwan

Does cyclohexenonic long-chain fatty alcohol (N-hexacosanol) prevent the development of bladder hyperactivity in a rat model of chronic bladder ischemia?

Masanori Nomiya¹, Nozomu Miyazaki¹, Kentaro Ikegami¹, Takahisa Noma², Yukio Hayashi², Osamu Yamaguchi¹

2014.9.18 第21回日本排尿機能学会 岡山市

膀胱過活動の発生は神経保護によって防止されるか? —TAC-302を用いた検討—
野宮正範、池上健太郎、宮崎 希、山口 脩、

林 勸生、野間崇央

2015.4.21. 第 103 回日本泌尿器科学総会
金沢市
膀胱過活動の発生は神経保護によって防止
されるか? —TAC-302 を用いた検討—
野宮正範、池上健太郎、宮崎 希、山口 脩、
林 勸生、野間崇央

2015. May 15. AUA Annual Meeting New
Orleans, USA
A neurotrophic agent, N-hexacosanol, prevents
the development of bladder hyperactivity in a rat
model of chronic bladder ischemia.
Masanori Nomiya¹, Nozomu Miyazaki¹, Kentaro
Ikegami¹, Takahisa Noma², Yukio Hayashi²,
Osamu Yamaguchi¹

2015. May 15. AUA Annual Meeting New
Orleans, USA
The beneficial effect of resveratrol on bladder
function in a rat model of chronic bladder
ischemia
Norifumi Sawada*, Satoru Kira, Tatsuya Ihara,
Yuki Imai, Nobuhiro Takahashi, Hidenori
Zakohji, Masanori Nomiya, Masayuki Takeda,

2015. May 15. AUA Annual Meeting New
Orleans, USA
Protective effect of a Rho-kinase inhibitor on
chronic ischemia-related bladder dysfunction
Hidenori Akaihata*, Masanori Nomiya, Nobuhiro
Haga, Nobuhiro Kushida, Kei Ishibashi, Ken
Aikawa, Osamu Yamaguchi, Yoshiyuki Kojima

2015, Sep 7. 10th Pan-Pacific Continence
Society meeting, Sapporo, Japan
Bladder overactivity may progress to bladder
underactivity in a rat model of chronic bladder
ischemia.
Masanori Nomiya¹, Nozomu Miyazaki¹, Kentaro
Ikegami¹, Yuki Imai², Osamu Yamaguchi¹

2015.9.9 第 22 回日本排尿機能学会 札幌
LUTS —Common cause としての慢性膀胱虚
血— 野宮正範/山口 脩

2015. Oct 7, ICS meeting, Montreal, Canada
BLADDER OVERACTIVITY MAY
PROGRESS TO BLADDER
UNDERACTIVITY IN A RAT
MODEL OF CHRONIC BLADDER
ISCHEMIA.
Nomiya M¹, Miyazaki N¹, Ikegami K¹,
Yamaguchi O¹

〔図書〕(計 3 件)

排尿障害 Update
高齢者の下部尿路症状 - Common cause とし
ての慢性膀胱虚血 - 野宮 正範/山口 脩

Urology Today Vol.21, No.4, 2014 発行リッチ
ヒルメディカル

過活動膀胱に対する抗コリン剤と β3 ア
ゴニストの併用は推奨されるか?
野宮正範/山口 脩
EBM 泌尿器疾患の治療 2015-2016 発行
2015.4.25 中外医学社

座談会 LUTS/BPH の新たなる治療戦略
—PDE5 阻害薬タダラフィルへの期待—
司会: 舛森 直哉
討論者: 海法 康裕, 松本 成史, 野宮 正
範, 今井 篤
Prostate Journal 2014 年 10 月号 (Vol.1 No.2)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 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 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者
野宮正範 (NOMIYA Masanori)
国立長寿医療研究センター・泌尿器外科・医
長
研究者番号: 00398348

(2) 研究分担者
山口 脩 (YAMAGUCHI Osamu)
日本大学工学部・医療工学講座・教授
研究者番号: 60006814