

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 4 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861279

研究課題名(和文) 動脈硬化症に伴う過活動膀胱への Rho - kinase の関与と新規治療薬への応用

研究課題名(英文) Protective effect of a Rho-kinase inhibitor on chronic ischemia-related bladder dysfunction

研究代表者

赤井畑 秀則 (Akaihata, Hidenori)

福島県立医科大学・医学部・その他

研究者番号：70644178

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：膀胱過活動への新規治療薬開発に向け、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て、骨盤内動脈硬化とそれに伴う膀胱過活動へのROK阻害剤長期投与による予防効果について検討した。その結果、ファスジルの長期予防投与は本病態モデルの動脈閉塞性変化を抑制し、膀胱過活動ならびに膀胱機能障害の発症を予防した。RhoA/ROK経路は過活動膀胱発症に寄与し、本経路を標的とした創薬開発が期待されると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Recent studies have suggested that aging-associated changes in pelvic vasculature such as atherosclerosis eventually result in chronic bladder ischemia, which may play a key role in the development of lower urinary tract symptoms. Currently, it has been shown that the RhoA/Rho-kinase (ROK) pathway is substantially involved in the pathogenesis of atherosclerosis. The aim of study is to investigate the effect of fasudil, a ROK inhibitor, on chronic ischemia-related bladder dysfunction by using a rat model of chronic bladder ischemia. The present results suggest that chronic treatment with fasudil may prevent neointimal formation and chronic ischemia-related bladder dysfunction, resulting in improvement of bladder hyperactivity.

研究分野：泌尿器科

キーワード：過活動膀胱

1. 研究開始当初の背景

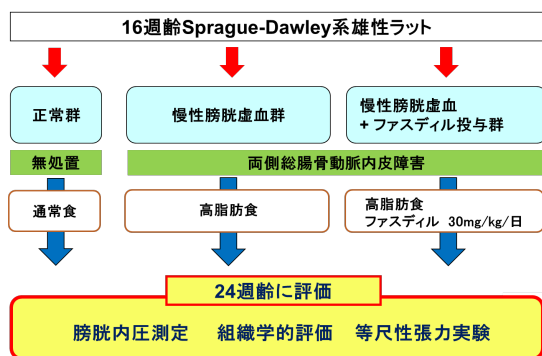
過活動膀胱 (OAB) は本邦で約 810 万人が罹患しており、その病態メカニズムの解明は緊急の課題である。近年、下部尿路障害発症の一因として、慢性膀胱虚血が注目されている。これまで私達は動脈硬化性閉塞性変化による慢性虚血が膀胱過活動を引き起こすメカニズムへの RhoA/Rho-kinase (ROK) 経路の関与を報告してきた (第 102 回日本泌尿器科学会総会)。一方で、RhoA/ROK 経路は動脈硬化発症メカニズムへの関与も報告されている。

2. 研究の目的

今回、膀胱過活動への新規治療薬開発に向け、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て、骨盤内動脈硬化とそれに伴う膀胱過活動への ROK 阻害剤長期投与による予防効果について検討した。

3. 研究の方法

16 週齢 Sprague-Dawley 系雄性ラットを 3 群に分けた。Control 群は無処置・通常食で、Arterial Endothelial Injury (AI) 群は両側総腸骨動脈の内皮擦過傷害後に高脂肪食で、各々 8 週間飼育した。AI/Fa 群は AI 群と同様の処置・飼育し ROK 阻害剤ファスジル (30mg/kg/日) を 8 週間 1 日 1 回経口投与した。覚醒非拘束下での膀胱内圧測定後に膀胱と総腸骨動脈を摘出し、等尺性張力実験・組織学的評価に用いた。

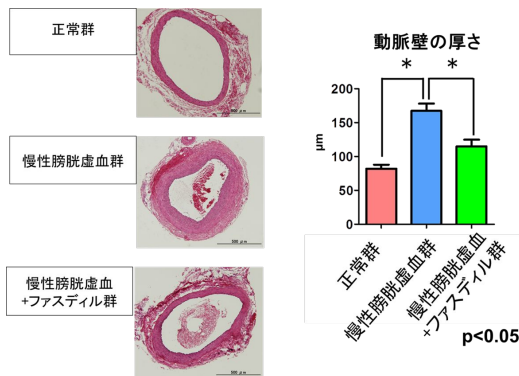


4. 研究成果

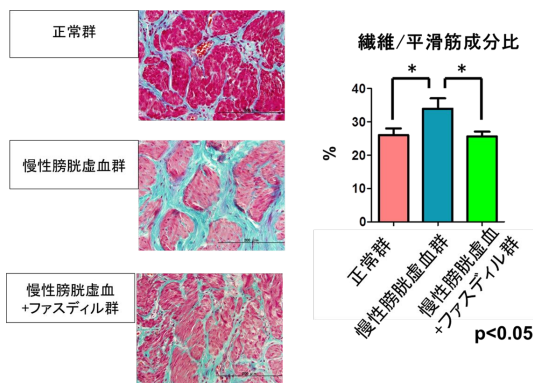
3 群間で体重・膀胱重量に有意差は認めなかった。組織学的評価において、AI 群は Control 群と比べ有意に総腸骨動脈の血管壁が肥厚し (Control vs AI, $82.0 \pm 5.9 \mu\text{m}$ vs $167.5 \pm 47.7 \mu\text{m}$ $p < 0.01$)、膀胱筋層における繊維成分/平滑筋成分比が有意に増加していた (Control vs AI, $25.5 \pm 6.4 \%$ vs $33.96 \pm 9.7 \%$ $p < 0.044$) 等尺性張力実験では、KCL 刺激、経壁電気刺激、カルバコール刺激、ATP 刺激への膀胱平滑筋条片の収縮反応が AI 群は Control 群と比べ有意に低下していた。膀胱内圧測定では Control 群と比べて AI 群の有意な膀胱容量の減少 (Control vs AI, $2.01 \pm 0.53 \text{ ml}$

vs $1.19 \pm 0.33 \text{ ml}$ $p < 0.01$) が確認された。一方、AI/Fa 群は AI 群と比べ、総腸骨動脈の血管壁は有意に薄く (AI vs AI/Fa, $167.5 \pm 47.7 \mu\text{m}$ vs $115.2 \pm 40.7 \mu\text{m}$ $p < 0.01$)、膀胱筋層における繊維成分/平滑筋成分比が有意に低下していた (AI vs AI/Fa, $33.96 \pm 9.7 \%$ vs $25.63 \pm 4.2 \%$ $p < 0.01$)。等尺性張力実験での各種刺激に対する膀胱平滑筋条片の収縮反応が AI/Fa 群は AI 群と比べ有意に増加していた。膀胱内圧測定では、AI/Fa 群は AI 群と比べ膀胱容量が有意に増加していた (AI/Fa vs AI, $2.55 \pm 0.38 \text{ ml}$ vs $1.19 \pm 0.33 \text{ ml}$ $p < 0.01$)。

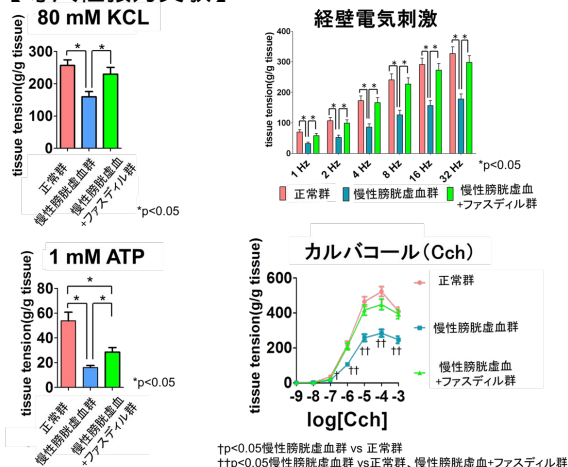
【総腸骨動脈壁】



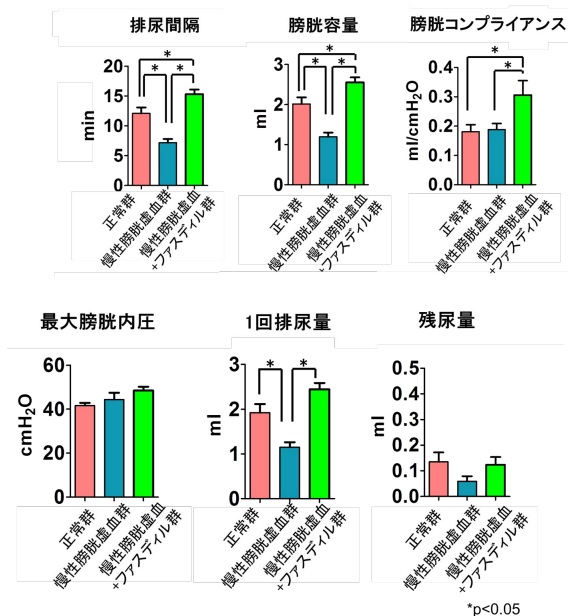
【膀胱筋層】



【等尺性張力実験】



【膀胱内圧測定】



ファスジルの長期予防投与は本病態モデルの動脈閉塞性変化を抑制し、膀胱過活動ならびに膀胱機能障害の発症を予防した。RhoA/ROK 経路は過活動膀胱発症に寄与し、本経路を標的とした創薬開発が期待されると考えられた。

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. Akaihata H, Nomiya M, Hata J, et al. Pelvic Arterial Occlusive Disease Affects the RhoA/Rho-Kinase Pathway in Bladder Smooth Muscle. J Urol. 2015 Feb;193(2):706-13.

〔学会発表〕(計 6 件)

1. Akaihata H, et al. Does Chronic Bladder Ischemia Affect RhoA/Rho-kinase pathway? The 43rd th Annual Meeting of the International Continence Society, 26th-30th August 2013, Barcelona

2. Akaihata H, et al. Does chronic ischemia affect RhoA/Rho-kinase pathway in the detrusor muscles? 2014 American Urological Association Annual Meeting, 16th-21st May 2014, Orlando

3. Akaihata H, et al. Protect Effect of a Rho-kinase Inhibitor on Bladder Function in a Rat Model of Chronic Bladder Ischemia, The 44th Annual Meeting of the International Continence Society, 20th-24th October 2014, Rio de Janeiro

4. Akaihata H, et al. Protective effect of a Rho-kinase inhibitor on chronic ischemia-related bladder dysfunction 2015 American Urological Association Annual Meeting, 15th-19th May 2015, New Orleans

5. 赤井畑 秀則、野宮 正範、小島 祥敬、他. 慢性膀胱虚血に伴う膀胱過活動の RhoA/Rho-kinase 経路を介した発症メカニズムの解明と新規治療薬の開発に向けての基礎的研究, 第 102 回 日本泌尿器科学会総会

6. 赤井畑 秀則、野宮 正範、秦 淳也、羽賀 宣弘、櫛田 信博、相川 健、山口 脩、小島 祥敬. 慢性虚血に伴う膀胱過活動への RhoA/Rho-kinase (ROK) 経路の関与と創薬開発にむけた基礎的研究, 2014 年排尿機能学会

〔図書〕(計 1 件)

1. 赤井畑 秀則, 相川 健, 小島 祥敬. 【決定版! 過活動膀胱-All about OAB】 発症メカニズム 加齢・動脈硬化と過活動膀胱. 臨床泌尿器科 (0385-2393)70 巻 1 号 Page10-14(2016.01)

〔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 赤井畑 秀則
(AKAIHATA, Hidenori)
福島県立医科大学医学部 泌尿器科学講座・助手
研究者番号: 70644178

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：