

令和元年6月18日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09243

研究課題名(和文) 中枢性アンジオテンシン による頻尿のメカニズム解明と治療法開発

研究課題名(英文) Investigation of mechanism of central angiotensin II-induced stimulation of micturition reflex and development of its medical treatment

研究代表者

中村 久美子 (Nakamura, Kumiko)

高知大学・設備サポート戦略室・技術専門職員

研究者番号：30398052

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：過剰な心理ストレスは頻尿などの排尿障害を惹起し、日常生活に支障をきたす。しかし、心理ストレスが頻尿を惹起する詳細な分子機構は明らかではない。今回、我々は、ストレス反応性脳内神経伝達物質であるアンジオテンシンII (Ang II) が排尿反射亢進(頻尿)を誘発する分子機構について検討した。その結果、脳内Ang IIは、脳内Ang II type 1 受容体下流シグナル(phospholipase C/protein kinase C, NADPH oxidase, superoxide anion)及びGABA神経系に作用して排尿反射亢進(頻尿)を誘発することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳内アンジオテンシンII (Ang II) タイプ1 (AT1) 受容体下流シグナル経路活性化が排尿反射亢進(頻尿)誘発に関与することが示唆された。これらシグナル因子は、ストレスのみならず他の因子に起因する頻尿の新たな治療標的になりうることを示唆された。

研究成果の概要(英文)：Psychological stress leads to development of lower urinary tract dysfunctions. We previously reported that a stress related neuropeptide angiotensin II (Ang II) stimulates micturition reflex through central Ang II type 1 (AT1) receptor in rats. We investigated that the molecular mechanism which central Ang II stimulates micturition reflex in rats. The current study demonstrated that central AT1 receptor downstream signaling (phospholipase C/protein kinase C/NADPH oxidase/superoxide anion) and GABA nervous system are involved in central Ang II -induced stimulation of micturition reflex in rats.

研究分野：神経薬理学

キーワード：アンジオテンシン 排尿 脳 GABA神経系 superoxide anion

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現代社会において、過剰な心理ストレスが原因により、頻尿症状を訴える人が増加しており、日常生活に支障をきたすことが問題となっている。我々は、ストレス反応に關与する脳内伝達物質の一つであるアンジオテンシン II (Ang II) が脳内 Ang II type 1 (AT1) 受容体を介して、排尿反射亢進 (頻尿) を誘発することを動物実験にて報告してきた。しかしながら、その詳細な分子機構は不明である。脳内 γ -aminobutyric acid (GABA) 神経系は、上位排尿中枢の制御に重要な役割を果たしていることが知られている。

2. 研究の目的

脳内 Ang II が排尿反射亢進を誘発する機序を、脳内 AT1 受容体下流シグナル (phospholipase C/protein kinase C/NADPH oxidase/superoxide anion) 及び GABA 神経系に着目して検討した。

3. 研究の方法

ウレタン麻酔下 (1.0 g/kg, ip) の雄性 Wistar 系ラットに対して、下記の薬物脳室内投与前後にて、連続膀胱内圧測定 (12 mL/h) を行い、排尿間隔を評価した。

- 1) GABAA 受容体作動薬 muscimol (100 or 300 pmol/3 μ L) もしくは、GABAB 受容体作動薬 baclofen (30 or 100 pmol/3 μ L) もしくはその溶媒 (PBS) の脳室内投与 30 分後に Ang II (30 pmol/3 μ L) を脳室内投与した。
- 2) Ang II (30 pmol/3 μ L) の脳室内投与 15 分後に、GABAA 受容体作動薬 muscimol (100 or 300 pmol/3 μ L)、baclofen (30 or 100 pmol/3 μ L) もしくはその溶媒 (PBS) を脳室内投与した。
- 3) GABAA 受容体作動薬 muscimol (100, 300 or 1,000 pmol/3 μ L)、baclofen (30, 100 or 300 pmol/3 μ L) もしくはその溶媒 (PBS) を脳室内投与した。
- 4) Ang II (30 pmol/3 μ L) 脳室内投与 30 分前に、AT1 受容体遮断薬 (テルミサルタン: 3 or 10 nmol/3 μ L, バルサルタン: 10 nmol/3 μ L)、phospholipase C (PLC) 阻害薬 (U-73122: 300 or 1000 pmol/3 μ L)、protein kinase C (PKC) 阻害薬 (chelerythrine chloride: 300 or 1000 pmol/3 μ L)、NADPH oxidase 阻害薬 (apocynin: 20 or 200 nmol/5 μ L)、抗酸化薬 (tempol: 2 or 20 nmol/5 μ L) または各溶媒をそれぞれ脳室内投与した。

4. 研究成果

- 1) Muscimol または baclofen 前処置は、溶媒投与群と比較して、Ang II による排尿間隔短縮を用量依存的に抑制した。
- 2) Muscimol または baclofen 投与は Ang II による排尿間隔の短縮を延長した。
- 3) 1)と 2)で用いた用量の muscimol または baclofen 単体を脳室内投与しても、ラットの排尿間隔には、影響は見られなかった。しかし、より高用量の muscimol (1,000 pmol/3 μ L) もしくは baclofen (300 pmol/3 μ L) の脳室内投与では、排尿間隔の延長が引き起こされた。1-3)より Ang II は脳内 GABA 神経系の抑制を介し排尿反射亢進を誘発することが示唆された。
- 4) テルミサルタン、バルサルタン、U-73122、chelerythrine chloride、apocynin または tempol 脳室内前投与は、Ang II 脳室内投与による排尿間隔短縮を抑制した。本研究により Ang II は、脳内 AT1 受容体下流シグナル (PLC/PKC/NADPH oxidase/superoxide anion) 経路活性化を介し、排尿反射亢進を誘発することが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

Shimizu S, Shimizu T, Nakamura K, Higashi Y, Saito M: Angiotensin II, a stress-related neuropeptide in the CNS, facilitates micturition reflex in rats. Br. J. Pharmacol. 2018 Sep;175(18):3727-3737. doi: 10.1111/bph.14439. Epub 2018 Aug 9. 査読あり

[学会発表](計 5 件)

1. 清水翔吾, 清水孝洋, 中村久美子, 長尾佳樹, 片岡環, 鎌田栞穂, 新武享朗, Zou Suo, 濱田朋弥, 上羽佑亮, 山本雅樹, 東洋一郎, 齊藤源顕: ストレス関連性脳内神経伝達物質アンジオテンシン II による排尿筋過活動誘発の分子機構解明・脳内アンジオテンシン II タイプ 1 受容体を標的とした排尿筋過活動抑制効果 第 71 回日本薬理学会西南部会 会期:11.19,2018 於:九州大学医学部百年講堂 (福岡)
2. 清水翔吾, 清水孝洋, 中村久美子, 長尾佳樹, 片岡環, 鎌田栞穂, 新武享朗, Zou Suo, 東洋一郎, 齊藤源顕: ストレス反応性脳内神経伝達物質アンジオテンシン II による頻尿誘発の分子機構解明・脳内アンジオテンシン II タイプ 1 受容体を標的とした頻尿抑制効果 第 3 回黒潮カンファレンス 会期: 10.13-14, 2018 於:松江テルサ (松江)
3. Shimizu S, Shimizu T, Nakamura K, Higashi Y, Aratake T, Zou S, Hamada T, Nagao Y, Ueba Y, Yamamoto M, Honda M, Saito M. Central angiotensin II induces frequent urination through inhibition of GABAergic nervous system and stimulation of angiotensin II type 1 receptor

- downstream signaling in rats. ICS2018 (International Continence Society 48th Annual Meeting)
会期: 8.28-31, 2018 於: Pennsylvania Convention CENTER (PCC) (Philadelphia, United States).
4. Shimizu S, Shimizu T, Higashi Y, Nakamura K, Aratake T, Zou S, Saito M. Angiotensin II, a stress-related neuropeptide facilitates micturition reflex in rats. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 会期:7.1-6,2018 於: Kyoto International Conference Center (Kyoto, Japan).
 5. Shimizu S, Shimizu T, Nakamura K, Aratake T, Zou S, Hamada T, Nagao Y, Yamamoto M, Honda M, Higashi Y, Saito M. ICS2017 (International Continence Society 47th Annual Meeting) 会期: 9.12-15, 2017. 於: Firenze Fiera Congress Centre Fortezza Da Basso (Florence, Italy).

〔図書〕(計 0 件)

〔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：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

研究代表者

中村 久美子 (NAKAMURA, Kumiko)

高知大学・設備サポート戦略室・技術専門職員

研究者番号:30398052

(1)研究分担者

齊藤 源顕 (SAITO, Motoaki)

高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・教授

研究者番号：60273893

清水 孝洋 (SHIMIZU, Takahiro)

高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・准教授

研究者番号:00363276

清水 翔吾 (SHIMIZU, Shogo)

高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・助教

研究者番号：90721853

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。