

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11174

研究課題名(和文) 求心性神経単一活動測定による前立腺疾患の知覚亢進症状の病態に関する研究

研究課題名(英文) Functional analysis of bladder afferent activity in prostatitis

研究代表者

相澤 直樹(AIZAWA, NAOKI)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号：80595257

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)：前立腺疾患の知覚路の病態機序解明を目指し、動物モデルを用いて検討した。下部尿路閉塞の場合、増強した膀胱微小収縮に同期して、膀胱知覚神経の活動性が間歇的に増大することを見出し、尿意切迫感の発生機序解明の糸口になるものと考えられた。一方、慢性非細菌性前立腺炎については、前立腺には浮腫、炎症、虚血を認め、下腹部の痛みの感受性が増大していたにも関わらず、膀胱機能においては知覚機能を含め、顕著な変化は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺肥大症と慢性前立腺炎は類似した症状を呈する一方で、各々尿意切迫感と慢性骨盤痛という異なる症状を伴う。これらの症状の発生には膀胱や周辺臓器の知覚異常が関与しており、その関与の様式が異なることが示唆されるが、実臨床においては、どちらか一方の疾患のみで診断・治療され、混同している場合がある。我々の検討の結果、前立腺肥大症では、膀胱微小収縮に起因する知覚異常亢進が認められた。他方、慢性非細菌性前立腺炎では、前立腺由来の病態が、膀胱知覚機能に影響を及ぼさない可能性が示唆された。漠然と認識していた前立腺疾患患者の下部尿路症状に対する理解を深め、異なる治療体系を構築することが可能になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：To evaluate disorders of prostate origin, we investigated the characteristics of bladder afferent activities in rats with a bladder outlet obstruction (BOO) and a carrageenan-induced chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). In BOO rats, during bladder filling, the bladder afferent activities of Adelta-fibers were attenuated, but afferent activities of both Adelta- and C-fibers were intermittently enhanced by propagation of microcontractions, which has been suggested to the development of urgency. In contrast, carrageenan-induced CP/CPPS rats presented edema, ischemia, and inflammatory pain in the prostate; whereas, little change was detected in bladder sensation. These findings, evaluated using a direct measurement of the mechanosensitive single-unit afferent nerve activity, suggest that the bladder sensation is unlikely deteriorated in this model.

研究分野：排尿薬理学・生理学

キーワード：前立腺肥大症 慢性非細菌性前立腺炎 ラット 膀胱知覚 膀胱微小収縮 炎症

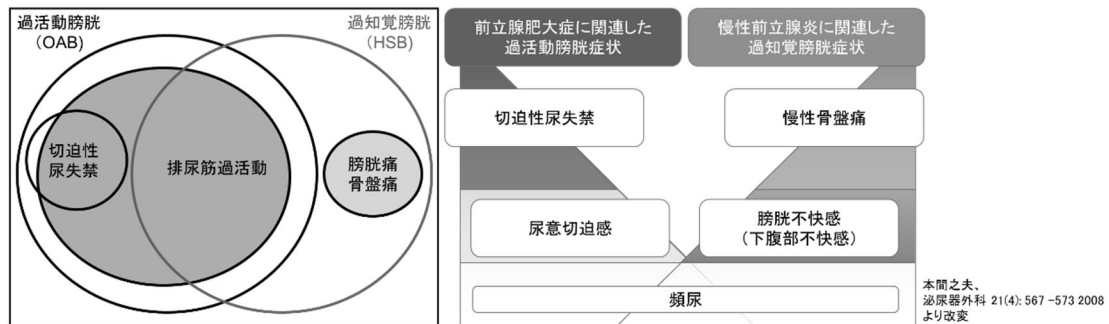
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前立腺肥大症においては、下部尿路閉塞によって二次的に膀胱機能が変化し、それに伴い尿意切迫感に代表される蓄尿症状が生じると考えられている。その背景には、部分除神経による過敏反応、膀胱平滑筋細胞の器質的変化、尿路上皮由来の神経伝達物質の異常亢進などが考えられている。既報によれば、尿意切迫感を有する患者が尿意切迫感を訴えた時に、膀胱局所において筋原性の膀胱微小運動（膀胱微小収縮）の増大が確認されており、尿意切迫感発生の一因として、増大した膀胱微小収縮の存在が示唆されている。

他方、慢性非細菌性前立腺炎は、米国国立衛生研究所による分類で、Category IIIb または慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群（chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: CP/CPPS）とも呼ばれ、前立腺炎の90%以上を占めると言われている。この症状としては頻尿、残尿感、尿意切迫感などの蓄尿症状が主体で、一部に排尿症状もみられ、会陰部を含めた骨盤部の痛みや不快感も自覚される。

前立腺肥大症と慢性前立腺炎は類似した症状を呈する一方で、各々尿意切迫感と慢性骨盤痛という異なる症状を伴う。これらの症状の発生には膀胱や周辺臓器の知覚異常が関与しており、かつ、その関与の様式が異なることが示唆される。これらの症状の違いをより明確に意識するために、過活動膀胱（Overactive bladder: OAB）症状に対して過知覚膀胱（Hypersensitive bladder: HSB）症状という臨床的な概念が提案されている（下図）。



2. 研究の目的

本研究では、これまで知覚系の異常亢進として一括りにして捉えられていた、過活動膀胱症状と過知覚膀胱症状が神経生理学的に異なることを示そうと試みた。類似していながらも異なる症状を呈する病態に関して、その症状の神経生理学的・分子生物学的機構を多角的に明らかにし、臨床的に観察される尿意切迫感による異常知覚と、痛み・不快感を主体とした異常知覚を、神経生理学的・分子生物学的に病態を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

ラットを用いて、膀胱頸部に金属棒を添え、膀胱出口部を結さつた後、金属棒を抜く手法を用いて、膀胱出口部部分閉塞（B00）モデルを作成した。CP/CPPS モデルには、前立腺左右腹葉に α -カラゲニンを注射する手法を用いた。これらのB00モデルおよびCP/CPPSモデルの病態モデルの再現性を多角的に確認した。その上で、各モデルの背景因子を含めた病態発生機序解明を多角的な評価項目（排尿行動観察、膀胱伸展受容一次求心性神経測定、血流測定、膀胱内圧測定、痛み関連行動評価等）を用いて、機能実験を中心に検討を行った。

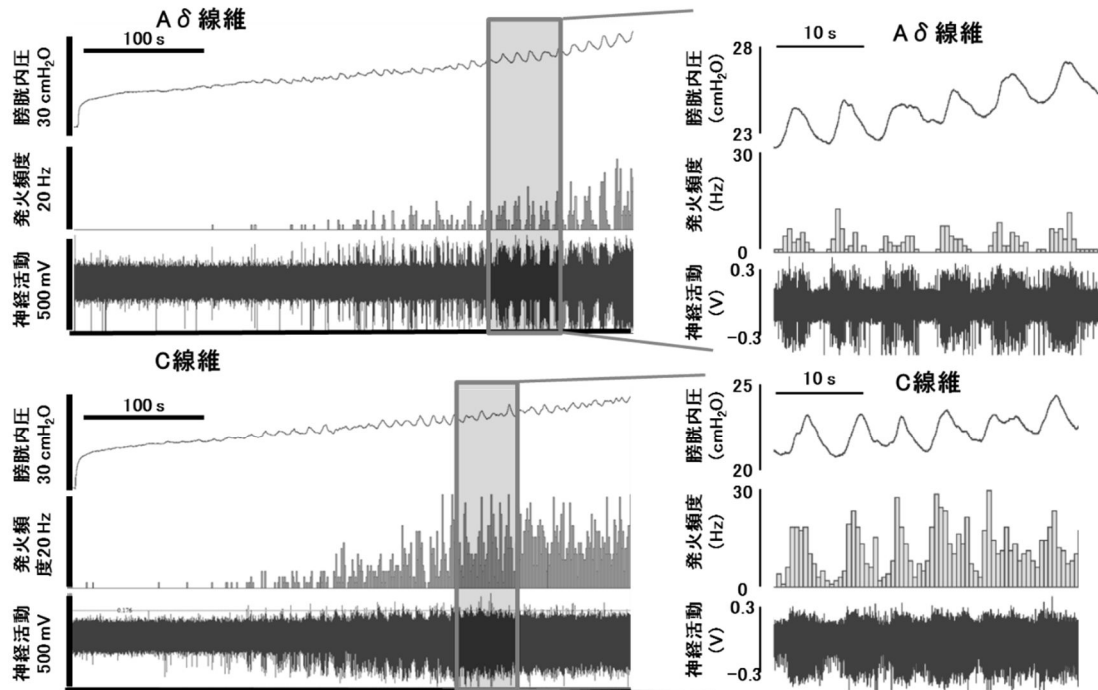
加えて、B00モデルラットにおいては、既存の治療薬であるアドレナリン 1 受容体拮抗薬（1 ブロッカー）およびホスホジエステラーゼ 5 阻害薬（PDE5 阻害薬）を慢性投与し、病態に対し、どのような機序を介して治療効果を発揮するか、薬理的に検討した。

4. 研究成果

B00モデルラットでは、膀胱伸展に应答する求心性神経のうち、C線維の活動性は不変であったのに対し、A線維の活動性は低下していた。B00病態下においては、膀胱過伸展により膀胱内の血管が圧迫され虚血になることが知られており、この影響により有髄神経であるA線維自体が障害を受け部分除神経の状態を呈している可能性が示唆された。加えて、B00モデルラットでは、筋原性由来の膀胱微小収縮が有意に増強しており、興味深い事に、A線維およびC線維の両神経活動は、微小収縮の特に上昇期に同期して、間歇的に増大していた。我々は以前に、健康ラットにおいては膀胱微小収縮がA線維の活動性と関連していることを見出しているが、B00モデルラットにおいては、増強した膀胱微小収縮に同期して、A線維とC線維の両者の活動性が間歇的に増大することを新たに見出した。この発見は、尿意切迫感の発生機序解明の糸口になるものと考えられた（下図）。

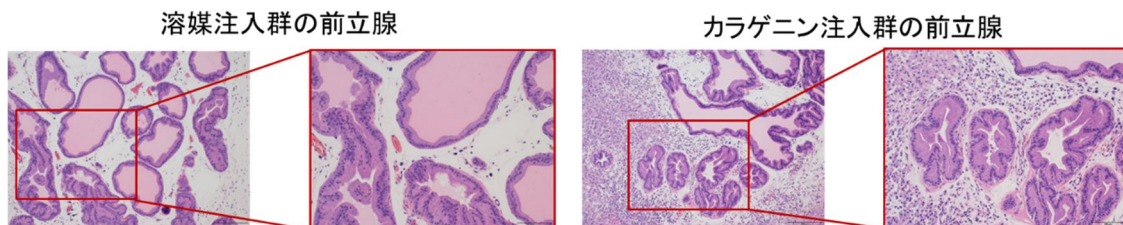
B00ラットにおける膀胱微小収縮と求心性神経活動の関連性

(Scientific Reports 2017;7:7646より引用)



また、このB00モデルラットに、1ブロックまたはPDE5阻害薬を連日経口投与した結果、両薬物は、膀胱微小収縮を抑制しないが、微小収縮に同期して増減するA線維およびC線維の活動性を抑制することが明らかとなった。この発見は、前立腺肥大症に伴う排尿改善薬として上市されている両薬物が、尿意切迫感を含む蓄尿症状改善作用を示す効果の裏付けとなるかもしれない。

一方、慢性非細菌性前立腺炎については、カラゲニンが注射された前立腺では、前立腺重量増大が確認され浮腫を認めた。この前立腺組織標本では、炎症細胞浸潤が認められた(下図)。



また、レーザー血流計を用いて前立腺血流を測定すると、カラゲニン注入群では、前立腺の虚血を認めた。

さらには、会陰部を von Frey filament により外部から圧迫する形で機械的刺激を行うと、カラゲニン注入群においては、より細かい filament に対して逃避行動が観察された。これは、下腹部痛の感受性増大を示す結果と考えられた。

以上のことから、カラゲニン前立腺注射モデルラットは、前立腺において虚血や浮腫を伴って炎症性疼痛を惹起していることが示唆され、前立腺炎モデル動物として妥当であると考えた。

この前立腺炎モデル動物において、膀胱機能に何かしらの変化があるか検討した。

その結果、膀胱重量はカラゲニン注入群において有意に増大していた。また膀胱内圧測定上では、基礎圧と閾値圧の有意な上昇が認められた。

しかしながら、膀胱組織標本を見ると、カラゲニン注入群に顕著な変化は認められず、膀胱線維化を調べるための染色(Masson-trichrome)により、平滑筋層のコラーゲン/平滑筋比率も調べたが、こちらも有意な変化を認めなかった。

加えて、膀胱内圧測定上のその他のパラメーターにも有意な変化は認められなかった。さらには、膀胱伸展受容一次求心性神経活動を行ったが、有髄A線維および無髄C線維の活動性は、溶媒注入群とカラゲニン注入群の間に有意差を認めなかった。

以上のことから、前立腺に起因する炎症性疼痛は、膀胱知覚機能を含めた膀胱機能に及ぼす影響は、限定的であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Aizawa Naoki, Ohshiro Hiroyuki, Watanabe Shuzo, Kume Haruki, Homma Yukio, Igawa Yasuhiko | 4. 巻 218 |
| 2. 論文標題 RQ-00434739, a novel TRPM8 antagonist, inhibits prostaglandin E2-induced hyperactivity of the primary bladder afferent nerves in rats | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Life Sciences | 6. 最初と最後の頁 89 ~ 95 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2018.12.031 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Yoshida Mikako, Matsunaga Akiko, Igawa Yasuhiko, Fujimura Tetsuya, Shinoda Yusuke, Aizawa Naoki, Sato Yusuke, Kume Haruki, Homma Yukio, Haga Nobuhiko, Sanada Hiromi | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 May perioperative ultrasound-guided pelvic floor muscle training promote early recovery of urinary continence after robot-assisted radical prostatectomy? | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Neurourology and Urodynamics | 6. 最初と最後の頁 158 ~ 164 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.23811 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kamei Jun, Aizawa Naoki, Nakagawa Takayuki, Kaneko Shuji, Kume Haruki, Homma Yukio, Igawa Yasuhiko | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Attenuated lipopolysaccharide-induced inflammatory bladder hypersensitivity in mice deficient of transient receptor potential ankliln1 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 15622 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-33967-x | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Aizawa Naoki, Watanabe Daiji, Fukuhara Hiroshi, Fujimura Tetsuya, Kume Haruki, Homma Yukio, Igawa Yasuhiko | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 Inhibitory effects of silodosin on the bladder mechanosensitive afferent activities and their relation with bladder myogenic contractions in male rats with bladder outlet obstruction | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Neurourology and Urodynamics | 6. 最初と最後の頁 1897 ~ 1903 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.23547 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Aizawa Naoki, Fujimori Yoshikazu, Kobayashi Jun-ichi, Nakanishi Osamu, Hirasawa Hideaki, Kume Haruki, Homma Yukio, Igawa Yasuhiko | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 KPR-2579, a novel TRPM8 antagonist, inhibits acetic acid-induced bladder afferent hyperactivity in rats | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Neurourology and Urodynamics | 6. 最初と最後の頁 1633 ~ 1640 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.23532 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Kamei J, Ito H, Aizawa N, Hotta H, Kojima T, Fujita Y, Ito M, Homma Y, Igawa Y. | 4. 巻 8(1) |
| 2. 論文標題 Age-related changes in function and gene expression of the male and female mouse bladder. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Sci Rep. | 6. 最初と最後の頁 2089 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-20406-0. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|------------------------|
| 1. 著者名 Aizawa N, Igawa Y. | 4. 巻 58(Suppl 2) |
| 2. 論文標題 Pathophysiology of the underactive bladder. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Investig Clin Urol. | 6. 最初と最後の頁 S82-S89. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4111/icu.2017.58.S2.S82. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Aizawa N, Ichihara K, Fukuhara H, Fujimura T, Andersson KE, Homma Y, Igawa Y. | 4. 巻 7(1) |
| 2. 論文標題 Characteristics of the mechanosensitive bladder afferent activities in relation with microcontractions in male rats with bladder outlet obstruction. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Sci Rep. | 6. 最初と最後の頁 7646 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-07898-y. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|--------------------------|
| 1. 著者名 Ichihara K, Aizawa N, Akiyama Y, Kamei J, Masumori N, Andersson KE, Homma Y, Igawa Y. | 4. 巻 158(8) |
| 2. 論文標題 Toll-like receptor 7 is overexpressed in the bladder of Hunner-type interstitial cystitis, and its activation in the mouse bladder can induce cystitis and bladder pain. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Pain. | 6. 最初と最後の頁 1538-1545. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/j.pain.0000000000000947. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|------------------------|
| 1. 著者名 Igawa Y, Aizawa N. | 4. 巻 14(6) |
| 2. 論文標題 Incontinence: How do 3-adrenoceptor agonists work in the bladder? | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Nature Reviews Urology | 6. 最初と最後の頁 330-332. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nrurol.2017.43. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 Sugiyama R, Aizawa N, Ito H, Fujimura T, Suzuki M, Nakagawa T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y, Igawa Y. | 4. 巻 9(2) |
| 2. 論文標題 Synergic Suppressive Effect of Silodosin and Imidafenacin on Non-Voiding Bladder Contractions in Male Rats with Subacute Bladder Outlet Obstruction. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Low Urin Tract Symptoms. | 6. 最初と最後の頁 94-101 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/luts.12109. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計15件(うち招待講演 4件/うち国際学会 9件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Aizawa N, Ohshiro H, Watanabe S, Kume H, Igawa Y |
| 2. 発表標題 Effects of RQ-00434739, a transient receptor potential Melastatin 8 (TRPM8) channel antagonist, on deep body temperature and on bladder function in rats |
| 3. 学会等名 48th Annual Meeting of the International Continence Society (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yoshida M, Matsunaga A, Fijimura T, Sato Y, Kamei J, Watanabe D, Aizawa N, Shinoda Y, Haga N, Kume H, Igawa Y, Sanada H |
| 2. 発表標題 Preoperative ultrasound-guided pelvic floor muscle training facilitates continence recovery in the early phase after robot assisted radical prostatectomy |
| 3. 学会等名 48th Annual Meeting of the International Continence Society (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Watanabe D, Akiyama Y, Nomiya A, Niimi A, Aizawa N, Kume H, Igawa Y, Homma Y |
| 2. 発表標題 Comparison of clinical characteristics between interstitial cystitis and hypersensitive bladder |
| 3. 学会等名 48th Annual Meeting of the International Continence Society (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 相澤直樹, 井川靖彦 |
| 2. 発表標題 難治性過活動膀胱の治療戦略, 基礎研究からみた新規治療 |
| 3. 学会等名 第25回日本排尿機能学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 相澤直樹, 井川靖彦 |
| 2. 発表標題 BPH薬物療法: 今後の展開は? 基礎研究の観点より |
| 3. 学会等名 第83回日本泌尿器科学会東部総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Aizawa N, Ohshiro H, Watanabe S, Homma Y, Igawa Y. |
| 2 . 発表標題 RQ-00434739, a novel TRPM8 antagonist, inhibits prostaglandin-E2-induced hyperactivity of the primary bladder afferent nerves in rats. |
| 3 . 学会等名 33rd Annual European Association of Urology (EAU) Congress (国際学会) |
| 4 . 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Kamei J, Aizawa N, Nakagawa T, Kaneko S, Homma Y, Igawa Y. |
| 2 . 発表標題 Involvement of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) in the lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory bladder hypersensitivity in mice. |
| 3 . 学会等名 4th SATURN Continence Conference (国際学会) |
| 4 . 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Aizawa N, Fukuhara H, Fujimura T, Homma Y, Igawa Y. |
| 2 . 発表標題 Effects of tadalafil, a PDE type 5 inhibitor, on the bladder mechanosensitive afferent activities related to microcontractions in male rats with bladder outlet obstruction. |
| 3 . 学会等名 47 th International Continence Society (ICS) Annual meeting (国際学会) |
| 4 . 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Aizawa N, Fujimori Y, Kobayashi J, Nakanishi O, Hirasawa H, Homma Y, Igawa Y. |
| 2 . 発表標題 KPR-2579, a novel TRPM8 antagonist, inhibits acetic-acid-induced bladder hyperactivity via mechanosensitive afferent C-fibers in rats. |
| 3 . 学会等名 47 th International Continence Society (ICS) Annual meeting (国際学会) |
| 4 . 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Aizawa N, Ohshiro H, Watanabe S, Homma Y, Igawa Y. |
| 2. 発表標題 Functional role of Transient Receptor Potential Melastatin 8 (TRPM8) channel in the rat urinary bladder assessed by using a novel potent antagonist. |
| 3. 学会等名 47 th International Continence Society (ICS) Annual meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yoshida M, Matsunaga A, Fujimura T, Shinoda Y, Niimi A, Aizawa N, Homma Y, Sanada H, Igawa Y. |
| 2. 発表標題 Preoperative ultrasound-guided pelvic floor muscle training promotes early recovery of urinary continence after robot assisted radical prostatectomy. |
| 3. 学会等名 47 th International Continence Society (ICS) Annual meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 相澤直樹、井川靖彦 |
| 2. 発表標題 自発収縮と求心性シグナル (Mechanosensitive bladder afferent activities in relation with spontaneous microcontractions) |
| 3. 学会等名 第24回日本排尿機能学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 相澤直樹、大城博行、渡邊修造、藤村哲也、福原 浩、本間之夫、井川靖彦 |
| 2. 発表標題 ラット膀胱におけるTRPM8チャンネルの機能的役割：新規TRPM8拮抗薬を用いた検討 |
| 3. 学会等名 第24回日本排尿機能学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 相澤直樹、藤森芳和、小林淳一、中西 修、平澤秀明、 藤村哲也、福原 浩、本間之夫、井川靖彦 |
| 2. 発表標題 膀胱内酢酸注入により惹起されるラット過知覚膀胱症状に及ぼす新規TRPM8拮抗薬KPR-2579の作用 |
| 3. 学会等名 第24回日本排尿機能学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名 相澤直樹、井川靖彦 |
| 2. 発表標題 排尿知覚の薬理学・生理学的機能解析 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第138年会（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-----------|---|---------------------------------------|----|
| 研究 分担者 | 井川 靖彦 (Igawa Yasuhiko) (40159588) | 東京大学・医学部附属病院・登録診療員 (12601) | |
| 研究 分担者 | 本間 之夫 (Homma Yukio) (40165626) | 東京大学・医学部附属病院・登録診療員 (12601) | |