

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591831

研究課題名（和文） 過活動膀胱における膀胱知覚異常および尿路上皮の機能異常の網羅的解析

研究課題名（英文） Comprehensive analysis of abnormal bladder sensation and urothelial dysfunction in overactive bladder

研究代表者

柿崎 秀宏（KAKIZAKI HIDEHIRO）

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：10241324

研究成果の概要：本研究では、尿意切迫感や頻尿などの蓄尿症状を呈する特発性過活動膀胱や前立腺肥大症に付随する過活動膀胱、間質性膀胱炎を対象に検討を行った。過活動膀胱における膀胱知覚の異常は、知覚神経である A δ 線維と C 線維の刺激閾値とは相関せず、膀胱の粘膜下や尿路上皮に存在するさまざまな知覚受容体の発現量と相関することが示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：過活動膀胱、膀胱知覚、尿路上皮

1. 研究開始当初の背景

男女を問わず、加齢とともに様々な排尿症状の出現頻度が高くなる。排尿症状のなかでも、頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感などの蓄尿症状は、生活の質(QOL)を大いに低下させ、個人にとっては困窮度の高い症状である。尿意切迫感を主体とし、頻尿や切迫性尿失禁を合併しやすい状態は過活動膀胱と呼ばれている。国内で行われた排尿症状に関する疫学

調査でも、40歳以上の男女の約12%に過活動性膀胱が認められ、過活動膀胱は頻度の高い疾患であることが明らかとなった。

近年、膀胱知覚に関する神経伝達機構が明らかにされつつあり、膀胱粘膜に存在する尿路上皮細胞から放出されるアセチルコリンやATPなどの化学的 mediator が粘膜に存在する知覚神経終末を興奮させて、膀胱知覚が発生、伝達される機序が報告されている。膀

膀胱知覚過敏がその病態の本体ともいえる過活動膀胱では、この尿路上皮細胞と知覚神経終末との間で、化学的 mediator を介した“chemical talk”が亢進していると推定される。したがって、過活動膀胱の発生機序と病態解明のプロセスにおいては、尿路上皮細胞の機能異常を明らかにすることが重要と考えられる。

2. 研究の目的

(1) 本研究は、過活動膀胱における膀胱知覚異常の解析を通じて、過活動膀胱の発生機序を解明し、新たな治療戦略の展開をはかることを目的とする。

(2) 膀胱知覚には、膀胱の伸展情報を伝える A δ 線維と膀胱の痛覚や冷覚を伝える C 線維が関与する。通常は C 線維は膀胱伸展には反応しないが、過活動膀胱のような病的状態では、この C 線維の活動亢進が関与すると推測されている。過活動膀胱における膀胱知覚を解析するため、末梢神経検査装置と経尿道的膀胱壁電気刺激電極を用いて、膀胱の A δ と C 線維の各々に特異的な電気刺激を加え、その閾値を測定することで膀胱知覚過敏の有無を検討する。検査対象としては、(i) 特発性過活動膀胱、(ii) 間質性膀胱炎、(iii) 神経疾患に付随する過活動膀胱とする。

(3) 過活動膀胱を伴う前立腺肥大症患者、および間質性膀胱炎患者の膀胱生検組織を用いた免疫組織化学的検討により、膀胱上皮および粘膜下に発現する知覚受容体の発現量を定量的に検討するとともに、膀胱上皮および粘膜下に発現する知覚受容体の発現量と膀胱知覚過敏の関係について解析する。

3. 研究の方法

(1) 末梢神経検査装置と経尿道的膀胱壁電気刺激電極を用いて、膀胱の A δ 、C 線維の各々に特異的な電気刺激を加え、その閾値を

測定することで膀胱知覚過敏の有無を検討する。膀胱壁刺激電極は、経尿道的に膀胱内に挿入する。超音波断層用のプローブを用いて電極の位置をモニターしながら刺激電極先端が膀胱後壁に位置するように調整する。末梢神経検査装置を用いて、膀胱の A δ と C 線維の各々に特異的な電気刺激を加え、その閾値を測定する。

(2) 麻酔下での治療（経尿道的前立腺切除術、膀胱水圧拡張）の際に膀胱組織を内視鏡的に生検し、膀胱上皮および粘膜下に発現する知覚受容体の発現量を検討する。膀胱の生検部位は一定（左右の尿管口の 2 cm 外側上方）とし、採取した組織を厚さ 12~14 μ m に薄切し、知覚受容体としてプリン受容体 P2X3、バニロイド受容体 TRPV1 の抗体を用いて免疫組織化学的検討を行う。同時に神経線維のマーカーである PGP9.5 の染色を行い、神経線維数と尿路上皮および粘膜下における知覚受容体の発現量の相関について検討する。膀胱癌患者の非癌部の膀胱組織をコントロールとして、過活動膀胱を伴う前立腺肥大症患者群、および間質性膀胱炎の患者群と対比する。

4. 研究成果

(1) 膀胱知覚

特発性過活動膀胱 8 例、間質性膀胱炎患者 10 例において、末梢神経刺激装置と経尿道的膀胱壁電気刺激電極を用いた膀胱知覚の解析を行った。過活動膀胱のないコントロール患者、特発性過活動膀胱患者、間質性膀胱炎患者の各群における A δ 線維、C 線維の電流知覚閾値（current perception threshold: CPT）の平均値を図 1 に示す（CPT 値 100=1.0mA）。特発性過活動膀胱患者や間質性膀胱炎患者において、膀胱の A δ 線維と C 線維の刺激閾値は、コントロールと比較して

低下していないことが示された。このことから、頻尿や尿意切迫感という蓄尿症状と膀胱の膀胱のA δ 線維とC線維の刺激閾値（興奮性）は必ずしも相関していないことが示唆された。

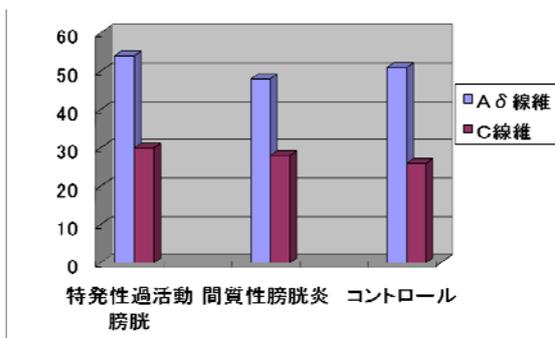


図1 各群における電流知覚閾値 (CPT)

間質性膀胱炎患者5例で、麻酔下での膀胱水圧拡張術前後のCPT値を比較検討したが、膀胱のA δ 線維とC線維の刺激閾値は膀胱水圧拡張術後も明らかな変化を示さなかった (図2)。

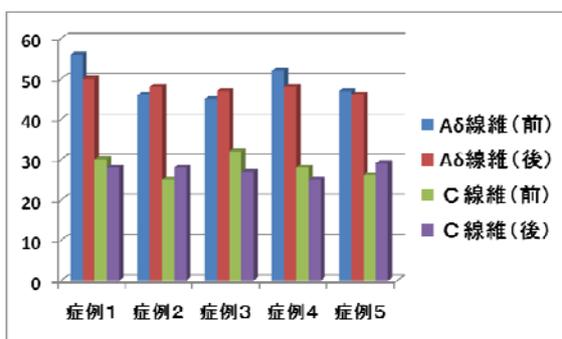


図2 間質性膀胱炎患者における膀胱水圧拡張術前後のCPT値の変化

神経疾患に付随する過活動膀胱5例で、レジニフェラトキシン (RTX) 膀胱内注入療法前後のCPT値を比較検討したが、レジニフェラトキシン膀胱内注入によりC線維の刺激閾値の上昇が認められた (図3)。

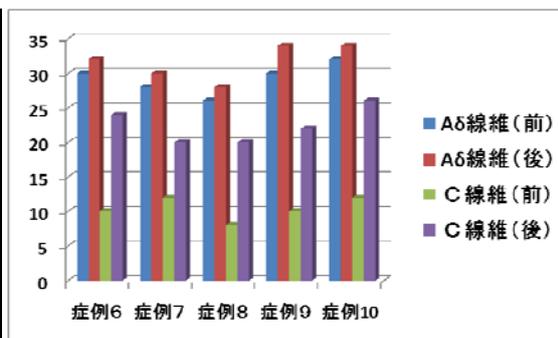


図3 神経性過活動膀胱患者における RTX 膀胱内注入前後のCPT値の変化

(2) 知覚受容体の免疫組織化学的検討

コントロールの膀胱粘膜下組織におけるPGP9.5陽性神経の平均密度 (観察面積に占めるPGP9.5陽性神経の面積比率) は、2.7%であった。一方、粘膜下組織におけるTRPV1陽性神経およびP2X3陽性神経の平均密度は、それぞれ0.8%、0.22%であった。PGP9.5陽性神経の発現密度に比較して、TRPV1陽性神経およびP2X3陽性神経の発現密度は低く、TRPV1およびP2X3受容体を発現する神経は、粘膜下に存在する神経の一部であることが示唆された。

コントロールの膀胱粘膜下組織におけるTRPV1陽性神経およびP2X3陽性神経の発現状況を (+) として、これを基本とし、これに比較して、1.5~2倍、2倍以上の発現があればそれぞれ (++)、(+++) と記載すると、過活動膀胱を伴う前立腺肥大症、および間質性膀胱炎における粘膜下のTRPV1およびP2X3陽性神経の発現は増加していることが観察された (表1)。

	TRPV1	P2X3
コントロール	+	+
過活動膀胱を伴う前立腺肥大症	++	++
間質性膀胱炎	+++	++

表1 粘膜下における知覚受容体の発現

尿路上皮における TRPV1 の発現については、コントロールと比較して、過活動膀胱を伴う前立腺肥大症および間質性膀胱炎のいずれにおいても増加していることが観察された (表2)。

	TRPV1
コントロール	+
過活動膀胱を伴う前立腺肥大症	++
間質性膀胱炎	+++

表2 尿路上皮におけるTRPV1の発現

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4件)

1. 柿崎秀宏、下部尿路機能障害に対する薬物療法の最前線、泌尿器科外科、査読なし、21; 2008, 247-249

2. Yamaguchi O, Honda K, Nomiya M, Shishido K, Kakizaki H, Tanaka H, et al, Defining overactive bladder as hypersensitivity, *Neurourology and Urodynamics*, 査読あり、26; 2007, 904-907

3. 柿崎秀宏、沼田 篤、倉 達彦、加藤祐司、川上憲裕、過活動膀胱のすべて：下部尿路機能の基礎、臨床泌尿器科、査読なし、61; 2007, 571-577

4. 柿崎秀宏、北 雅史、和田直樹、玉木 岳、倉 達彦、沼田 篤、BPHの手術適応決定-Pressure-flow study に勝るものはあるか-Urology View、査読なし、5; 2007, 72-77

[学会発表] (計1件)

Wada N, Nakazono S, Tamaki G, Numata A, Kakizaki H., Is pressure-flow study useful to predict the outcome of transurethral resection of prostate? 38th Annual Meeting of the International Continence Society, October 22, 2008, Cairo, Egypt

[図書] (計2件)

1. 和田直樹、柿崎秀宏、永井書店、よくわかって役に立つ前立腺肥大症のすべて：排尿障

害と排尿神経機構、2009、63-69

2. 柿崎秀宏、沼田 篤、倉 達彦、永井書店、よくわかって役に立つ排尿障害のすべて：過活動膀胱、2007、80-88

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柿崎 秀宏 (KAKIZAKI HIDEHIRO)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：10241324

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

沼田 篤 (NUMATA ATSUSHI)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：00250564