

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01376

研究課題名(和文)膀胱の老化は予防できるか？ 加齢膀胱と膀胱血流低下

研究課題名(英文) Can we prevent aging of bladder? Aging bladder and deterioration of blood flow.

研究代表者

大城 琢磨(Oshiro, Takuma)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：00536550

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：加齢に伴う排尿障害について我々は若年と加齢ラットの膀胱及び尿道機能を比較検討した。膀胱内圧測定では、膀胱の収縮性に違いは見られなかったものの加齢ラットでは残尿が有意に増加していることが分かった。尿道機能の研究では尿道の膀胱収縮時の弛緩は加齢ラットで減弱していることが証明された。組織学的な研究では膀胱の平滑筋は加齢に伴って委縮し、その周囲に線維組織の増生が見られていることが分かった。高年齢者では、膀胱の過活動と排尿筋の低活動が同時に存在する現象が見られる。我々の研究で膀胱の機能的及び器質的変化さらには尿道の機能的および器質的変化が伴って加齢に伴う排尿障害が発生することが証明された。

研究成果の概要(英文)：In order to confirm the mechanisms of age-associated urinary dysfunction, we examined the differences in bladder and urethral activity of young and aging rats. In our study, bladder contractility was not differ among 2 groups. However residual urine volume was significantly increased in aging rats. In the study of urethral function, urethral relaxation was more significantly diminished in the aging rats than in the young. Histological findings that smooth muscle hypertrophy and fibrous tissue hyperplasia were observed in aging rat bladder. Detrusor hyperactivity with impaired contractile function (DHIC) is often occurred with aging. In our study, urethral relaxation was significantly smaller in aging rats. It means that the function of urethral smooth muscle and striated muscle were diminished. From these results suggest that the decline of bladder and urethral function are one of important factor for cause of residual urine volume increase by aging.

研究分野：医学 泌尿器科学 排尿障害

キーワード：加齢 排尿障害 膀胱機能 尿道機能

1. 研究開始当初の背景

高齢社会において、排尿障害は QOL や生命予後、医療費に重大な影響を及ぼす。

高齢者における尿失禁の頻度は極めて高く、我が国では 60 歳以上の高齢者の 50% 以上に尿失禁があると報告されている(北川定謙、ほか:尿失禁にどう対処するか. 財団法人 日本公衆衛生協会, 1993)。頻尿や尿失禁の排泄障害は、生活の質を損なうばかりではなく、夜間の転倒や骨折により寝たきりとなり生命予後にも影響する(J Urol 2010 184(4):1413-8.)。一方で、身体能力の低下と相まって、残尿や尿閉に至る症例も存在する。排泄の問題が改善しないために在宅療養とならず施設入所を余儀なくされる症例も多く存在し、マンパワー的にも経済的にも大きな負担となっている。したがって、排尿障害に対する新たな治療法の開発はさらなる高齢化を向かえる我が国にとって緊急の最重要課題の一つである。長年私たちはこの問題に取り組んできたが、高齢者の膀胱機能の障害の原因として、慢性的膀胱血流低下に着目した。

2. 研究の目的

排尿機能において、加齢に伴い頻尿、尿失禁などの蓄尿障害を来し、一方で排尿困難、尿閉といった排尿障害を合併し器質的变化から不可逆的状态に陥る。これまで加齢にともなう膀胱機能のメカニズムを探索してきた。しかし、不可逆的な状態に陥った膀胱の機能改善は困難であり、加齢においても排尿機能を健全に維持する目的で加齢に伴う排尿機能の生理的、病的变化を研究することにより、そのメカニズムを明らかにし、加齢に伴う排尿障害による生活の質の低下を予防し、高齢者においても健康的で日常生活を送ることを目的に本研究を企画した。排尿機能は脳から脳幹、脊髄などの中枢神経から末梢神経、膀胱、尿道

の組織に至るまで様々なメカニズムの連動によって行われている。今回我々は加齢に伴う排尿機能の変化を生理学的に検証し、原因の 1 つとして膀胱の虚血性変化に着目した。また人を含め動物は出産を経験することから、出産後における排尿障害、尿失禁について同研究グループで検証を行うこととした。

3. 研究の方法

加齢にともなう膀胱機能障害発生メカニズムの網羅的解明。動物実験の結果からヒトを対象とした研究へつなげることを目的に加齢モデルラットを用いた動物実験を行った。

A) 加齢による過活動膀胱と低活動膀胱の障害機序の検討

これまでの我々のラットを用いた動物実験で、加齢に伴い排尿時に膀胱収縮力の低下と残尿の増加がみられることが証明されている。これが膀胱内ギャップ結合の低下が関与していることが分かった。さらに加齢が進んだ際の現象として無麻酔での排尿機能のパラメーターを若年群のラットと加齢群のラットで比較検討することとした。

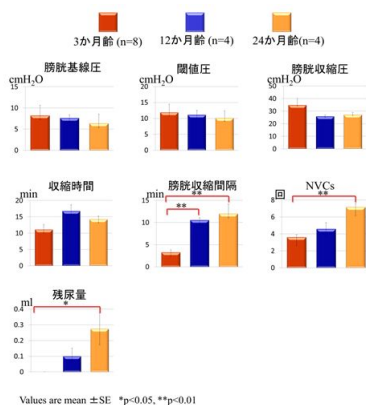
B) 膀胱血流改善薬の効果

一酸化窒素(NO)は末梢血管を拡張し血流改善を来すことが知られている。そこで NO 基質である L-アルギニンを投与することにより NO が排尿機能に及ぼす効果についての検証を行った。

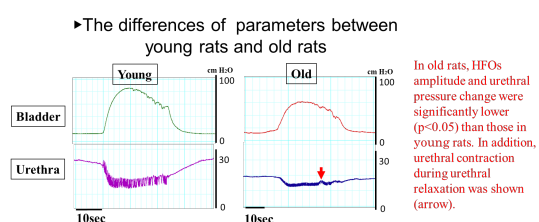
4. 研究成果

これまでの我々の研究で 3 か月齢のラットに対して 12 か月齢のラットではウレタン麻酔下での実験では膀胱収縮が低下している事実が判明している。そこでさらに加齢である 24 か月齢のラットを用いて無麻酔下での膀胱機能検査を行ったところ、膀胱

収縮の振幅の大きさに違いがみられなかったが残尿が増加している事実がみられた。さらに、加齢では過活動膀胱になることから膀胱収縮間隔が短くなるという予想に反し、加齢では膀胱収縮間隔が延長していた。しかしながら、排尿にかかわらない膀胱収縮(non-voiding contraction ; NVCs)は増加しており、これが加齢に伴う頻尿の本質と考えられた。



さらに、膀胱収縮圧にあまり変化がないにも関わらず加齢に伴い残尿が増加する現象から、膀胱のみでなく加齢に伴う尿道機能の変化の関与を疑い、尿道機能の研究を行うに至った。その結果加齢に伴って尿道は排尿時に弛緩が抑制されることが今回の我々の研究で初めて明らかになった。



研究は3か月齢のラットと12か月齢の加齢モデルラットを用いて、膀胱収縮時の尿道圧の変化を尿道平滑筋および外尿道括約筋の機能をそれぞれ評価した。その結果、加齢ラットでは尿道平滑筋及び外尿道括約筋の両方の機能が低下していた。またこの尿道平滑筋の弛緩が NO の働きを抑制することにより減弱することを発見した。

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 2件)

- Kimura R, Miyazato M, Ashikari A, Oshiro T, Saito S.
Age-associated urethral dysfunction in urethane-anesthetized rats.
Neurourol Urodyn. 2018
Apr;37(4):1313-1319. doi:
10.1002/nau.23481. 査読あり
- Ashikari A, Miyazato M, Kimura R, Oshiro T, Saito S.
The effect of tramadol on sneeze-induced urethral continence reflex through μ -opioid receptors in the spinal cord in rats.
Neurourol Urodyn. 2018 Feb 10.
doi: 10.1002/nau.23518. 査読あり

[学会発表](計 6件)

- 木村隆 宮里実 大城琢磨 齋藤誠一
Age-associated urethral dysfunction affects aging bladders in rats
第 69 回西日本泌尿器科学会総会
ヤングウロロジーリサーチコンテスト
2017
- 大城琢磨 宮里実 齋藤誠一
Age-associated changes of nitric oxide-mediated urethral smooth muscle relaxation and external urethral sphincter function in rats
2018 American Urological Association
- 大城琢磨 宮里実 齋藤誠一
Time-dependent bladder and urethral dysfunctions in aging rats
2017 American Urological Association
- 木村隆 宮里実 大城琢磨 齋藤誠一
URETHRAL DYSFUNCTION IN AGING RATS
2016 American Urological Association
- 大城琢磨 宮里実 木村隆 芦刈明日香 齋藤誠一
加齢に伴う膀胱と尿道機能の変化
第 24 回日本排尿機能学会 2017
- 木村隆 宮里実 大城琢磨 芦刈明日

香 齋藤誠一
老齡ラットを用いた加齢にともなう尿
道機能変化の検討
第 24 回日本排尿機能学会 2017

〔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：
出願年月日：
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

大城 琢磨 (OSHIRO, Takuma)
琉球大学・大学院医学研究科・非常勤講師
研究者番号：00536550

(2) 研究分担者

宮里 実 (MIYAZATO, Minoru)
琉球大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：70301398

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()