

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20080

研究課題名(和文) 過活動膀胱は動脈硬化と関連しない低活動膀胱発症の危険因子か

研究課題名(英文) Can detrusor overactivity induce detrusor underactivity independently of atherosclerosis in rats?

研究代表者

関 雅也 (SEKI, Masaya)

福井大学・学術研究院医学系部門・助教

研究者番号：70572444

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：動脈硬化による骨盤内血流低下は過活動膀胱を発生させ、その後に低活動膀胱へ移行すると考えられている。動脈硬化の存在しない条件下で排尿筋過活動自体が排尿筋低活動を発症させる可能性を、ラットを用いて検討した。

10週齢雌性ラットの膀胱内にカルバコールを持続注入して排尿筋過活動モデルを作製した。カルバコール膀胱内持続注入により頻尿、一回排尿量の減少を認め、膀胱条片の高カリウム刺激、カルバコール添加、経壁電気刺激による収縮力は膀胱壁の単位重量あたりで評価するとコントロール群に比較して低下していた。動脈硬化の存在しない条件下で排尿筋過活動は排尿筋低活動を誘導することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Decreased blood flow due to atherosclerosis is considered to induce detrusor overactivity (DO) and later detrusor underactivity (DU). We examined the possibility that DO induces DU independently of atherosclerosis in a rat model of DO.

DO was induced by 4-week continuous intravesical infusion of carbachol (CCh). The CCh infusion induced frequent voiding and decreased voided volume. The strength of the contraction of bladder strip per tissue weight by high-potassium, CCh or electrical field stimulation was reduced in rats with CCh intravesical infusion compared to control rats. It is possible that DO induces DU independently of atherosclerosis.

研究分野：医歯薬学

キーワード：過活動膀胱 膀胱血流 低活動膀胱

1. 研究開始当初の背景

この十数年間、下部尿路機能障害分野における研究の主題は過活動膀胱であった。しかし近年、低活動膀胱が注目されて来ている。それは膀胱出口部閉塞がない状態での排尿障害の主な原因として重要であり、治療薬の数や効果も限られていることから、低活動膀胱の原因を明らかにして、原因を除外し、低活動膀胱の発症を抑制するのが、現時点では最も実現性の高い低活動膀胱へのアプローチであると考えられる。低活動膀胱の発症機序としてもっとも支持されている仮説が動脈硬化であり、膀胱(骨盤内臓器)の血流障害は過活動膀胱を発症させ、さらに血流障害が進行すると低活動膀胱に移行するという考えである。しかし過活動膀胱と低活動膀胱の関連に関する詳細な機序は不明なままである。

2. 研究の目的

本研究は過活動膀胱による頻回の排尿筋収縮(膀胱内圧の上昇)自体が低活動膀胱の原因となり得ないか、ラットを用いて検討することである。

3. 研究の方法

(1)慢性過活動膀胱モデルラットは雌性 Sprague-Dawley (SD) ラット10週齢を用いて尿路上皮の知覚亢進による過活動膀胱モデルを作製する。予備実験として膀胱内にプロスタグランジン(PG)E₂ またはカルバコール(CCh)を4週間持続投与して、PGE₂ とCChのどちらが実験に適しているか、そしてその至適投与量を決定する。

(2)確立された慢性過活動膀胱モデルラットの排尿状態と残尿量を経時的に6か月間観察して、その膀胱機能の自然史を観察し、過活動膀胱の低活動膀胱への移行時期を明らかにする。そして、薬剤の膀胱内持続投与前、

過活動膀胱期、低活動膀胱への移行期、低活動膀胱の完成期に、膀胱内圧測定、膀胱血流測定、酸化ストレスの評価、膀胱ならびに骨盤内動脈の組織学的検討を行い、過活動膀胱が低活動膀胱へ移行する病態を総合的に評価する。

4. 研究成果

(1)体内埋め込み型薬剤注入ポンプの耐用性に関して：ラット側腹部皮下に埋め込んだが、4週間程度で皮膚に糜爛やポンプの体外への脱落を生じた。手技的な問題も考えられるが、薬剤注入期間の設定を4週間に変更して実験を行った。

(2)尿路上皮の知覚を亢進させる(過活動膀胱モデルの作製)ためにはPGE₂よりもCChの膀胱内持続投与が適しており、予備実験の結果から投与されるCCh濃度0.2μmol/ml、注入速度5μl/時間が最も適当であると判断した。

(3)代謝ケージ実験：ポンプ埋め込み前(baseline)、薬剤注入の開始前(pre)、注入開始後週に1日(24時間)代謝ケージにて排尿回数、一回排尿量の計測を行った。

CChではなく純水を注入したコントロール群ではbaseline, preを含めて、1日排尿回数に変化はなく、1回排尿量は純水持続注入開始後1週目と2週目で1回排尿量の増加を認め、3週目、4週目でbaseline, preと同等の1回排尿量に復した。

CCh持続注入群では、注入開始後1週間で排尿回数の増加と1回排尿量の減少を認め、2週目以降は徐々にbaseline, preの値に復した。1日を明期と暗期に分けて検討すると注入開始後1週目の明期での排尿回数は約2倍に増加し、1回排尿量は減少した。暗期では排尿回数の有意な変化を認めなかったが、1回排尿量の有意な減少を注入開始後1週目

で認めた。CCh 持続注入で有意な排尿回数の増加と1回排尿量の減少を認めたが、注入期間が延長すると徐々に注入前の状態に復していく傾向を認めたことは、CCh が作用する膀胱上皮ムスカリン受容体の感受性、受容体数の変化などによる慣れの現象が起こっているものと推察された。

(4)膀胱の肉眼的変化と膀胱重量：CCh 膀胱内持続注入群ではコントロール群に比較して膀胱壁の肥厚を認め、膀胱重量の平均値はCCh 持続注入群で 310mg、コントロール群で 136mg であり、CCh 注入群で有意な膀胱重量の増加を認めた。

(5)膀胱収縮力：マグヌス管内で高カリウム (K 80mM) による収縮、CCh 収縮 ($1 \times 10^{-8} \sim 3 \times 10^{-5} M$)、経壁電気刺激 (1~80Hz) による膀胱条片の収縮力を検討した。膀胱条片は膀胱を縦に4分割して作製した。各条片の重量を考慮せずに条片の最大収縮力を比較した結果を図1に示した。CCh 収縮はCCh 膀胱内注入群で有意な収縮亢進を認めた。

しかし、膀胱条片の重量で補正し、mg 重量の収縮力を比較すると、高カリウム収縮、CCh 収縮、経壁電気刺激収縮のすべてでCCh 膀胱内注入群の収縮力は有意に低下していた。

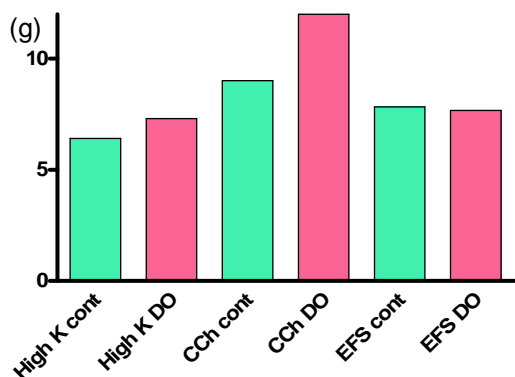


図1. 高カリウムによる収縮(High K)、CCh 収縮(CCh)、経壁電気刺激収縮(EFS). cont: コントロール群、DO: CCh 膀胱内注入群

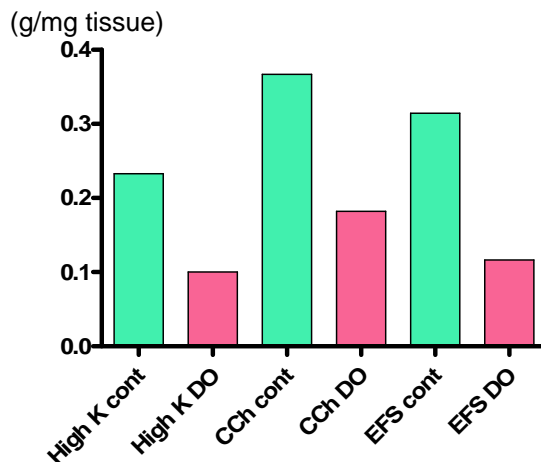


図2. 高カリウム収縮、CCh 収縮、経壁電気刺激収縮. 膀胱条片重量で補正. 脚注は図1と同様.

(6)尿道収縮に関して：実験を遂行している際に尿道壁の肥厚があることに気づき、少数ではあるが、経壁電気刺激による弛緩反応を検討した。データは示さないが、CCh 膀胱内注入群で電気刺激による弛緩反応の欠如を認めた。

(7)考察：膀胱内にCChを長期間持続注入することにより頻尿モデルを作製することができた。CCh 膀胱内注入群で膀胱条片の収縮力は重量補正した場合、コントロール群と比較し低下していた。本モデルでは動脈硬化の因子を排除でき得ることから、過活動膀胱自体が動脈硬化の存在がなくても収縮障害(低活動膀胱)を惹起することが示唆された。なお、尿道の変化に関しては今後、検討が必要であろう。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計5件)

関 雅也, 査 新民, 長瀬 桂子, 山内 寛喜, 松田 陽介, 青木 芳隆, 伊藤 秀明, 横山 修: 心理ストレスと高血圧: なぜ下部尿路機能障害を起こすのか? - Corticotropin-releasing factor の果たす役割 -, 第23回日本排尿機能学会, 20161207, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

青木 芳隆, 糸賀 明子, 堤内 真実, 関 雅也, 岡田 昌裕, 松田 陽介, 伊藤 秀明, 横山 修: 排尿時腹圧をかける女性は性交痛を有する危険度が高まる - 人間ドッグ受診者を対象とした横断的研究 -, 第 18 回日本女性骨盤底医学会, 20160611, 北九州国際会議場 (福岡県小倉市)

Y.Aoki, M.Tsutsumiuchi, A.Itoga, M.Seki, Y.Matsuta, H.Ito, C.Matsumoto, Y.Kusaka, O.Yokoyama : The association between urinary incontinence and delivery: a cross-sectional study among Japanese women, AUA Annual Meeting 2016, 20160509, San Diego (USA)

伊藤 秀明, 関 雅也, 山内 寛喜, 秋野 裕信, 横山 修: 男性高血圧患者の下部尿路症状有病率はアンデキオテンシン受容体阻害薬を内服する患者で低い, 第 103 回日本泌尿器科学会総会, 20150421, 石川県立音楽堂、他 (石川県金沢市)

関 雅也, 查 新民, 三輪 吉司, 秋野 裕信, 横山 修: Contraceptin-releasing factor の下部尿路機能に及ぼす影響について, 第 103 回日本泌尿器科学会総会, 20150421, 石川県立音楽堂、他 (石川県金沢市)

〔その他〕

ホームページ等

<http://t-profile.ad.u-fukui.ac.jp/search/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関 雅也 (SEKI, Masaya)
福井大学・学術研究院医学系部門・助教
研究者番号: 70572444

(2) 研究協力者

長瀬 桂子 (NAGASE, Keiko)
福井大学・教務補佐員

查 新民 (ZHA, Xinmin)
福井大学・教務補佐員