

令和元年6月26日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16791

研究課題名(和文)膀胱ATPシグナルの上位中枢における調整メカニズムの解明

研究課題名(英文)The elucidation of the mechanism to regulate ATP signaling of bladder in upper central nervous system

研究代表者

上田 倫央(Ueda, Norichika)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：40759528

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文):マウスを用いてATP膀胱還流を行い、膀胱内圧測定法を用いて排尿機能評価を行ったところ、ATP膀胱還流は排尿間隔を短縮させた。膀胱超音波検査を用いて最大膀胱容量と残尿量を評価したところ、ATP膀胱還流は最大膀胱容量を低下させたが、残尿量には変化を認めなかった。膀胱求心性神経の入力部である脊髄L6で神経活動マーカーc-Fosの発現解析を行ったところc-Fos陽性細胞数は増加した。ATP受容体アンタゴニストを膀胱還流すると、ATPによる排尿間隔の短縮とc-Fos陽性細胞数の増加は抑制された。神経トレーサーを用いてc-Fos陽性細胞を観察したところ、膀胱求心性神経に一部連続していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膀胱内腔のATPが発生させる神経シグナルは、膀胱求心性神経を活性化させて排尿反射を亢進し、頻尿をきたすことが明らかとなった。過活動膀胱患者の尿中ATP濃度は健常者と比較し高値であることが報告されており、本研究結果を踏まえると、膀胱内腔のATPが頻尿症状に関与している可能性が示唆される。以上より、膀胱内腔のATPを制御することが過活動膀胱などの尿中ATPが増加する頻尿疾患の新規治療法になる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文): In this study, we performed intravesical ATP instillation in the mouse bladder. We evaluated urinary function with novel reliable methods using improved cystometry and ultrasonography, which we previously established. We found that intravesical ATP instillation induced the decrease of intercontraction intervals and the increase of c-Fos positive cells. To confirm that c-Fos expression in the L6 spinal cord was induced by neural signaling of primary bladder afferent nerves, we injected CTB into the bladder and performed c-Fos immunostaining. CTB-positive nerves appeared to converge at the deep layer in the L6 spinal cord where almost all c-Fos-positive cells were located. Additionally, CTB-positive nerves appeared to connect directly to c-Fos-positive cells.

研究分野：排尿

キーワード：ATP 脊髄c-Fos 膀胱

1. 研究開始当初の背景

- (1) 脳血管疾患の患者数は117万人、糖尿病は317万人にのぼる。これらは高頻度に過剰な排尿反射(頻尿)を来す。過活動膀胱だけでも患者数は830万人以上、年間医療費は2716億円以上と推定されており、病的な頻尿の患者数と要する医療費は、超高齢化社会の本邦では今後も増加、増悪し続けることが予想される。また、近年、夜間頻尿が生存率の低下に関連するという報告が続き、病的な頻尿に対する治療は社会的にも重要視されるようになってきた。しかし、治療成績は不良であり、新規治療法の確立は喫緊の課題である。
- (2) 膀胱の伸展刺激(畜尿)により膀胱上皮から放出されたATPが排尿反射を引き起こすという膀胱ATPシグナルが、排尿反射に関わるシグナルの中で最も重要な役割を担っていることが示唆されている。そして、私たちは膀胱ATPシグナルが全ての排尿反射に関与するのではなく、病的な頻尿を来す状況下でのみ関与するという新たな機序を解明してきた。膀胱ATPシグナルを制御できれば病的な頻尿の治療につながると考えられるが、その制御機構は未だに詳細不明である。

2. 研究の目的

脳梗塞や糖尿病などによる過剰な排尿反射は下部尿路症状を引き起こしQOLを低下させる。排尿反射に関わるシグナルの中で膀胱でのATPシグナルが重要な役割を担っているが、全ての排尿反射に関与するのではなく、病的な頻尿を来す状況下でのみ関与するという新たな機序を私たちは解明してきた。膀胱ATPシグナルを制御できれば病的な頻尿の治療につながると考えられるが、その制御機構は不明である。本研究では上位中枢神経を含めた検討を行い、新規治療薬の標的である膀胱ATPシグナルの調節メカニズムを解明することを目的とする。

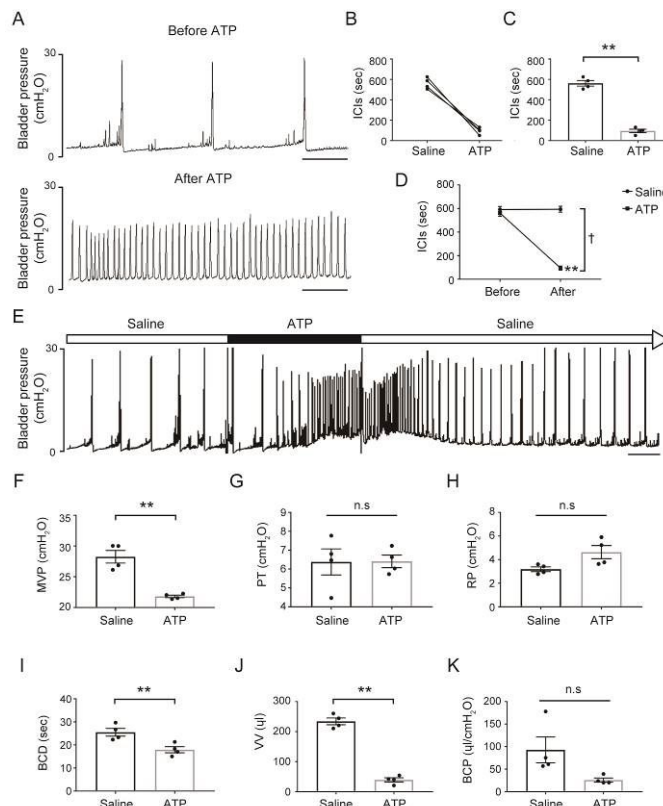
3. 研究の方法

マウスを用いてATP膀胱還流を行い、排尿機能評価を行った。

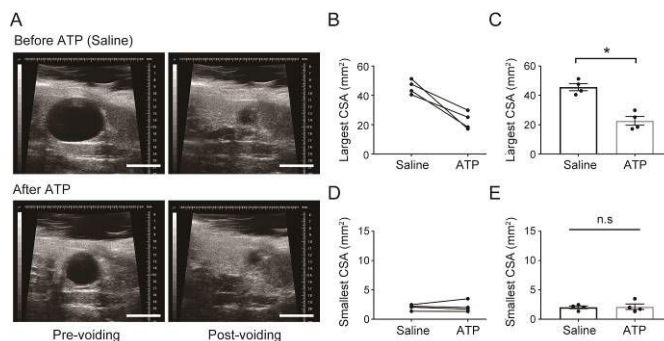
- (1)膀胱内圧測定法を用いて排尿機能評価を行った。
- (2)膀胱超音波検査を行い、最大膀胱容量と残尿量の評価を行った。
- (3)排尿反射経路である脊髄L6において、神経細胞の活性化の評価を行った。神経活動マーカーであるc-Fosの発現を免疫組織学的に解析した。C-Fos陽性細胞と膀胱求心性神経の関係を調べるために神経トレーサーを用いて検討した。

4. 研究成果

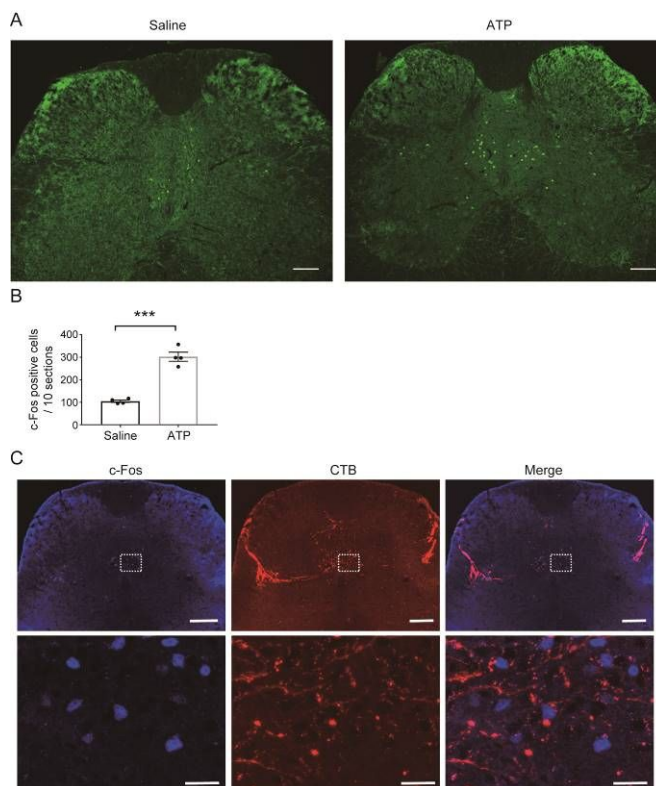
- (1) ATP膀胱還流は排尿間隔を短縮させた。



(2) ATP 膀胱還流は最大膀胱容量を低下させたが、残尿量には変化を認めなかった。



(3) ATP 膀胱還流は脊髄 L6 で神経活動マーカーである c-Fos の発現を増加させた。神経トレーサーCTB 陽性の膀胱求心性神経は、c-Fos 陽性細胞に一部連続していた。



これらの結果より、膀胱内腔の ATP 制御は、尿中 ATP が増加する頻尿疾患の新規治療ターゲットになる可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

- Norichika Ueda, Makoto Kondo, Kentaro Takezawa, Hiroshi Kiuchi, Yosuke Sekii, Yusuke Inagaki, Tetsuji Soda, Shinichiro Fukuhara, Kazutoshi Fujita, Motohide Uemura, Ryoichi Imamura, Yasushi Miyagawa, Norio Nonomura, Shoichi Shimada, Intravesical ATP instillation induces urinary frequency because of activation of bladder afferent nerves without inflammatory changes in mice: A promising model for overactive bladder
 Biochemical and Biophysical Research Communications 506(3): 498-503, 2018 査読あり doi: 10.1016/j.bbrc.2018.10.106.

〔学会発表〕(計 2 件)

- 上田倫央、ATP 膀胱還流によって生じる排尿反射の亢進と脊髄神経細胞活性化の定量的解析、日本排尿機能学会、2017 年
 上田倫央、新規 ATP 誘発頻尿モデルマウスの確立：ATP 濃度依存的頻尿重症度と脊髄神経細胞活性化の定量的解析、日本泌尿器科学会、2017 年

〔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 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

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(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。