

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K09161

研究課題名(和文) 間質性膀胱炎の難治性疼痛における疼痛関連分子であるリゾリン脂質の関与

研究課題名(英文) The Involvement of Lysophospholipids, Pain-Related Molecules, in Refractory Pain of Interstitial Cystitis

研究代表者

新美 文彩 (Niimi, Aya)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・診療登録医

研究者番号：00376451

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：間質性膀胱炎(IC)は難治性膀胱痛が主体の疾患である。侵害刺激を脊髄レベルで増幅・維持させ症状を慢性化させるメディエータとしてリゾリン脂質が注目されており、本研究ではICと対照患者で症状、膀胱組織の炎症、体液中のリゾリン脂質濃度を質量分析計で測定し、相互の関連性を検討した。ICではハンナ病変の数や最大1回排尿量が疼痛のリスク因子であることを突き止め、論文投稿した。液体クロマトグラフ質量分析法で413種の尿中脂質を網羅的に測定し、HICにおいてはPC(34:1)、PC(36:2) - PG(34:4)が高く、尿中脂質はHICの有望な診断バイオマーカーになりうることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ハンナ病変を伴う間質性膀胱炎は成人泌尿器科領域では本邦における唯一の指定難病となっている。高度の陰部・膀胱痛、違和感および頻尿により日常生活が困難になっている症例が多い。本疾患は疼痛性疾患であるが、病状の重症度を診断するにあたり、患者の主観が主な評価項目となっており、客観的指標に乏しいのが問題となっている。本研究は間質性膀胱炎の症状を詳細に評価し、さらに体液中の疼痛関連物質を網羅的に解析した。尿中の疼痛性物質のレベルが間質性膀胱炎では上昇しており、重症度評価につなげられる可能性があることを本研究で確認した。

研究成果の概要(英文)：Interstitial cystitis (IC) is characterized by symptoms such as bladder pain, discomfort, and frequent urination, presenting significant clinical challenges. Recently, lysophospholipids have gained attention as mediators amplifying and sustaining nociceptive stimuli at the spinal level, leading to chronic symptoms. This study aimed to elucidate the relationship between chronic symptoms and lysophospholipids. Symptoms, bladder tissue inflammation, and pain-related lysophospholipids were evaluated in IC and control patients. Symptom analysis revealed that although IC and bladder pain syndrome (BPS) share common symptoms, IC severity is significantly higher. Risk factors for pain included the number of Hunner lesions and maximum voided volume. Comprehensive measurement of 413 urinary lipids using liquid chromatography-mass spectrometry identified PC(34:1), PC(36:2)-PG(34:4) as biomarkers for IC.

研究分野：排尿機能

キーワード：間質性膀胱炎 リゾリン脂質

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

間質性膀胱炎 (IC) は、難治性の膀胱痛・膀胱不快感・頻尿などを呈する膀胱の慢性疾患である。慢性化する症状により患者の QOL は著明に低下するが、病因は不明で確立した治療がなく、2015 年に成人の泌尿器科領域の疾患として初の指定難病の認定を受けた。

IC は膀胱内に特有のハンナ病変のある IC (ハンナ型 IC) と、ハンナ病変はないが水圧拡張後粘膜下出血を生じる IC (非ハンナ型 IC) に分類される。私たちは平成 24 年度より基盤研究 B の助成を受け、IC に関する病理組織学的・分子生物学的研究を進めてきた。その結果、ハンナ型 IC では、膀胱組織での形質細胞と B 細胞の集簇と炎症性ケモカインである CXCL10 の上昇を見出した。

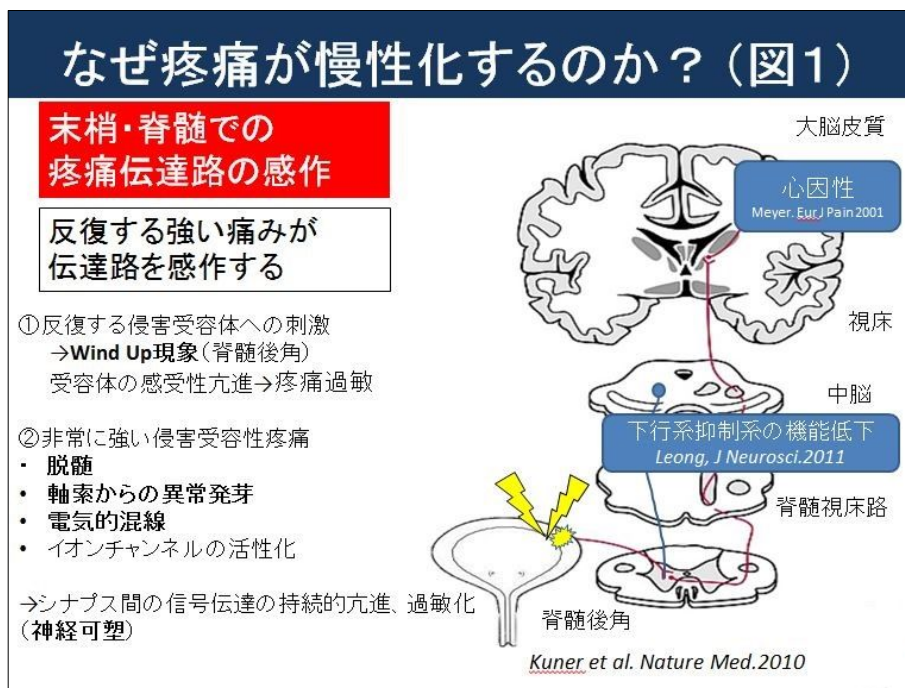
しかしながら、IC の症状は膀胱を標的とした治療を行っても遷延することが多い。この症状の慢性化には、末梢の機序だけでなく、脊髄や大脳の疼痛伝達路における感作が関与していることが疑われる。症状再燃の危険因子として脊柱管狭窄症が示されたことも、この機序を推定させる。(図 1)

最近、脊髄の侵害知覚の伝達を強化する機序としてリゾリン脂質、特に脊髄後角におけるリゾホスファチジルコリン (LPC) およびリゾホスファチジン酸 (LPA) が注目されている。これらには界面活性作用があり、脱髄および軸索からの異常発芽を惹起させ、疼痛や電氣的混線の発生などに関

与する。そこで、本研究では IC にみられる症状の慢性化に脊髄レベルでの神経伝達の異常が関与している可能性に着目し、疼痛関連脂質メディエータであるリゾリン脂質について詳細に検討することを計画した。

## 2. 研究の目的

- 1) 原因不明の指定難病である IC の疼痛慢性化の機序を解明する。
- 2) IC の症状の慢性化・難治化について中枢神経レベルでの機序を解明する。今までに IC にお



与する。そこで、本研究では IC にみられる症状の慢性化に脊髄レベルでの神経伝達の異常が関与している可能性に着目し、疼痛関連脂質メディエータであるリゾリン脂質について詳細に検討することを計画した。

いて中枢神経レベルでの疼痛関連物質を検討した研究は国際的にも見られず、その新規性は高い。ICにおける症状慢性化の機序が中枢神経レベルで同定されれば、QOLの改善を目指した治療戦略の開発に大きく貢献できる。

### 3. 研究の方法

IC患者の症状の詳細な解析および他疾患との比較

#### 1) 症状評価

ICの症状質問票であるO'Leary and Sant's symptom and problem index(OSSI and OSPI)、過活動膀胱の症状質問票であるOveractive Bladder Symptom Score(OABSS)、疼痛評価スコアであるNumerical Rating Scale(NRS)、神経障害性疼痛スコアであるNeuropathic Pain Symptom Inventory(NPSI)および排尿日誌を用いて症状評価を行い、IC患者、対照患者、他の疼痛性疾患患者(腰部脊柱管狭窄症患者など)と比較する。

#### 2) IC患者では、膀胱鏡によるハンナ病変の有無と拡がりの確認、膀胱容量の測定を行う。

IC患者と対照患者の体液中のリゾリン脂質の評価

#### 1) IC患者からは、膀胱水圧拡張術を行う前に血液および尿を採取する。対照患者には、疼痛のない腎結石や早期の表在性膀胱癌の症例を採用し、術前に血液と尿を採取する。腰椎麻酔で脊髄クモ膜下腔穿刺を行う際に、髄液1mlを採取する。これらの検体(髄液、血液、尿)について質量分析計(Quantiva)を用いて疼痛関連の脂質メディエータであるリゾリン脂質(LPC, LPA)および変換酵素であるオートタキシン(ATX)、および前駆体であるジアシルリン脂質の濃度の測定を行い、IC群と対照群の比較を行う。また合わせて神経障害性疼痛と関連する神経成長因子の評価も行う。

#### 2) リゾリン脂質の尿中濃度測定と診断マーカーとしての検討

上記の測定結果で尿中または血中のリゾリン脂質濃度と症状増悪などの関連が示唆されれば、診断や治療経過観察のマーカーとしての有用性を検討する。

### 4. 研究成果

IC患者の症状の詳細な解析および他疾患との比較

IC/BPSと診断された患者529人のデータが得られた。患者はHIC(65.6%)とBPS(34.4%)に分類された。BPS(34.4%)に分類された。HIC患者は有意に高齢であり(64.7歳と56.9歳;  $p = 0.001$ )、女性優位であった(82.7% vs. 69.1%;  $p = 0.03$ )、69.1%;  $p = 0.03$ )。症状の重症度、QOL障害、膀胱機能はすべてHICで有意に悪かった。またHICとBPSのOSSI、OSPI、NRS、QOLスコアの平均値は、それぞれ14.6点と11.9点、12.6点と10.9点、7.3点と6.5点、5.6点と5.1点であった。

排尿回数と排尿図の最大排尿量は、それぞれ 18.8 回と 15.0 回、160.9ml と 214.0ml、160.9ml と 214.1ml であった。麻酔下の膀胱容量はそれぞれ 472.6ml と 293.8ml であった。BPS と比較して、HIC 患者では年

齢が高く、女性比率が高く、症状および重症度が高いことが確認された。本結果については論文を作成し、International Journal of Urology に投稿した。現在、査読にて Review となり修正し再投稿中である。

	IC(n=352)	BPS(n=177)	p value
OSSI Q1 (urge)	3.0±1.8	2.7±1.7	0.27
OSSI Q2 (Daytime frequency)	4.1±1.4	3.6±1.4	0.006*
OSSI Q3 (Night-time frequency)	4.0±1.1	2.6±1.5	<0.001*
OSSI Q4 (Pain)	3.4±1.4	3.1±1.5	0.072
OSSI total score	14.6±4.0	11.9±4.1	<0.001*
OSPI Q1 (Daytime frequency)	3.2±1.1	2.8±1.2	0.05
OSPI Q2 (Night-time frequency)	3.3±1.0	2.6±1.4	<0.001*
OSPI Q3 (urge)	3.0±1.2	2.5±1.4	0.009*
OSPI Q4 (pain)	3.2±1.2	3.0±1.2	0.15
OSPI total score	12.6±3.5	10.9±3.7	0.001*
Pain Scale (NRS)	7.3±2.3	6.5±2.2	0.001*
QOL score	5.6±0.9	5.1±1.4	0.005*
Frequency of pain (n=207)			
Several times per week (no. of pts)	35	13	
Times per week	4.75±2.0	3.2±0.4	0.15
Everyday (no. of pts)	93	32	
Times per day	9.8±8.3	9.4±8.7	0.82
Presence of specific foods that exacerbate symptoms (n, %)	18 (5.1)	8 (4.5)	0.02

#### IC 患者と対象患者の体液中のリゾリン脂質の評価

HIC 患者 220 名、BPS 患者 30 名、コントロール 群 147 名 (92 名は IC/BPS 症状のない泌尿器科疾患を有し、55 名は泌尿器科以外の疾患を有する) の尿検体を採取し、液体クロマトグラフ質量分析法により 413 種の尿中脂質を網羅的に測定した。各脂質の疾患特異性を Receiver Operating Characteristic 解析で評価し、さらに各脂質ペアの四則演算結果に基づく疾患分類能も評価した。また、Xgboost モデルを使用した機械学習手法により、複数脂質データと性別・年齢データを用いた 3 群分類の精度を評価した。結果としては、HIC 対 BPS およびコントロール群の分類において、単一脂質では PC(34:1) が ROC 曲線下面積 (Area Under the Curve: AUC) 0.831、脂質ペアでは PC(36:2) - PG(34:4) が AUC 0.839 で最も高かった。BPS 対コントロール群の分類においては、単一脂質では PC(36:5) が AUC 0.691、脂質ペアでは LPC(14:0) + PG(34:4) が AUC 0.770 で最も高かった。複数脂質データを用いた Xgboost モデルの 3 分類成績は micro-average AUC 0.91, macro-average AUC 0.86 に達した。さらに性別・年齢データも加えた場合は、それぞれ 0.94 と 0.92 に向上した。尿中脂質、特に PC(34:1) は HIC の有望な診断バイオマーカーであることが示唆された。

当初の計画では、ヒトでのリゾリン脂質の評価を行った後、モデルラットにおけるリゾリン脂質の評価を行う予定であった。しかしながら、2020 年～2023 年までのコロナ禍における感染対策や受診控えなどで症例のリクルートに多大なる支障が生じた、ヒトにおける研究の進捗が大幅に遅れた。ヒトにおけるリゾリン脂質の評価までが今回の研究期間で達成できた内容で、モデルラットにおける再現性の評価までは未達成となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Akiyama Yoshiyuki, Niimi Aya, Igawa Yasuhiko, Nomiya Akira, Yamada Yuta, Sato Yusuke, Kawai Taketo, Yamada Daisuke, Kume Haruki, Homma Yukio	4. 巻 14
2. 論文標題 Cystectomy for patients with <sc>Hunner </sc> type interstitial cystitis at a tertiary referral center in <sc>Japan</sc>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms	6. 最初と最後の頁 102 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/luts.12416	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 Iwaki Takuya, Akiyama Yoshiyuki, Nosato Hirokazu, Kinjo Manami, Niimi Aya, Taguchi Satoru, Yamada Yuta, Sato Yusuke, Kawai Taketo, Yamada Daisuke, Sakanashi Hidenori, Kume Haruki, Homma Yukio, Fukuhara Hiroshi	4. 巻 49
2. 論文標題 Deep Learning Models for Cystoscopic Recognition of Hunner Lesion in Interstitial Cystitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Urology Open Science	6. 最初と最後の頁 44 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.euros.2022.12.012	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 Matsunaga Akiko, Yoshida Mikako, Shinoda Yusuke, Sato Yusuke, Kamei Jun, Niimi Aya, Fujimura Tetsuya, Kume Haruki, Igawa Yasuhiko	4. 巻 16
2. 論文標題 Effectiveness of ultrasound-guided pelvic floor muscle training in improving prolonged urinary incontinence after robot-assisted radical prostatectomy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Discoveries & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 37 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/ddt.2022.01004	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 新美文彩	4. 巻 30
2. 論文標題 特集 間質性膀胱炎 新たな展開 治療 4) 内視鏡手術・膀胱摘出	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 排尿障害プラクティス	6. 最初と最後の頁 27-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Akiyama Yoshiyuki, Zaito Masayoshi, Watanabe Daiji, Yoshimura Itsuki, Niimi Aya, Nomiya Akira, Yamada Yuta, Sato Yusuke, Nakamura Masaki, Kawai Taketo, Yamada Daisuke, Suzuki Motofumi, Kume Haruki, Homma Yukio	4. 巻 11
2. 論文標題 Relationship between the frequency of electrocautery of Hunner lesions and changes in bladder capacity in patients with Hunner type interstitial cystitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80589-3	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 Watanabe Daiji, Akiyama Yoshiyuki, Niimi Aya, Nomiya Akira, Yamada Yuta, Sato Yusuke, Nakamura Masaki, Kawai Taketo, Yamada Daisuke, Suzuki Motofumi, Igawa Yasuhiko, Kume Haruki, Homma Yukio	4. 巻 13
2. 論文標題 Clinical characterization of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in women based on the presence or absence of Hunner lesions and glomerulations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms	6. 最初と最後の頁 139 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/luts.12344	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 Akiyama Yoshiyuki, Maeda Daichi, Katoh Hiroto, Morikawa Teppei, Niimi Aya, Nomiya Akira, Sato Yusuke, Kawai Taketo, Goto Akiteru, Fujimura Tetsuya, Fukuhara Hiroshi, Nakagawa Tohru, Igawa Yasuhiko, Ishikawa Shumpei, Fukayama Masashi, Kume Haruki, Homma Yukio	4. 巻 202
2. 論文標題 Molecular Taxonomy of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Based on Whole Transcriptome Profiling by Next-Generation RNA Sequencing of Bladder Mucosal Biopsies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 290 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/JU.0000000000000234	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 Yukio Homma, Yoshiyuki Akiyama, Aya Niimi, Akira Nomiya, Yasuhiko Igawa	4. 巻 14
2. 論文標題 Classification, Characterization, and Sub-Grouping of Interstitial Cystitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Bladder Dysfunction Reports	6. 最初と最後の頁 294-300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11884-019-00542-7	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 Fujimura Tetsuya, Igawa Yasuhiko, Aizawa Naoki, Niimi Aya, Yamada Yuta, Sugihara Toru, Kamei Jun, Sato Yusuke, Matsunaga Akiko, Yoshida Mikako, Shinoda Yusuke, Fukuhara Hiroshi, Nakagawa Tohru, Homma Yukio, Kume Haruki	4. 巻 38
2. 論文標題 Longitudinal change of comprehensive lower urinary tract symptoms and various types of urinary incontinence during robot assisted radical prostatectomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurourology and Urodynamics	6. 最初と最後の頁 1067 ~ 1075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.23952	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 新美 文彩	4. 巻 87
2. 論文標題 見落とすな！ 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 新美 文彩	4. 巻 32
2. 論文標題 夜間頻尿 (多尿) と睡眠時無呼吸症候群	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 泌尿器外科	6. 最初と最後の頁 682-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Akiyama Yoshiyuki, Niimi Aya, Nomiya Akira, Yamada Yukio, Nakagawa Tohru, Fujimura Tetsuya, Fukuhara Hiroshi, Kume Haruki, Igawa Yasuhiko, Homma Yukio	4. 巻 37
2. 論文標題 Extent of Hunner lesions: The relationships with symptom severity and clinical parameters in Hunner type interstitial cystitis patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurourology and Urodynamics	6. 最初と最後の頁 1441 ~ 1447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.23467	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9件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 高木翔太、秋山佳之、新美文彩、住谷昌彦、蔵野信、久米春喜、本間之夫
2. 発表標題 ハンナ型間質性膀胱炎患者における脊髄液中複合脂質値の網羅的解析
3. 学会等名 第87回 日本泌尿器科学会東部総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Aya Niimi
2. 発表標題 The impact of arterial stiffness on underactive bladder
3. 学会等名 European Association of Urology annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 新美 文彩、後藤百万、武田正之5、横山修、井川靖彦、山西友典、巴ひかる、柿崎秀宏、酒井英樹、石塚修、松原昭郎、舛森直哉、長岡明、榎本裕、野宮明、秋山佳之、前田大地、古田昭、本間之夫
2. 発表標題 本邦における間質性膀胱炎レジストリの現状：厚生労働科学研究費難治性疾患政策 研究事業 間質性膀胱炎の患者登録と診療ガイドラインに関する研究班 初回報告
3. 学会等名 第28回日本排尿機能学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新美 文彩
2. 発表標題 超急性期病院における現状と課題
3. 学会等名 第32回日本老年泌尿器科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 新美 文彩
2. 発表標題 間質性膀胱炎の治療 膀胱内注入療法と神経変調療法
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新美 文彩
2. 発表標題 NBIは間質性膀胱炎の診断および治療範囲の決定に有用である
3. 学会等名 第33回日本泌尿器内視鏡学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新美 文彩
2. 発表標題 HIC vs NHIC
3. 学会等名 日本間質性膀胱炎研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新美 文彩
2. 発表標題 間質性膀胱炎の治療 膀胱内注入療法と神経変調療法
3. 学会等名 日本泌尿器科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新美 文彩
2. 発表標題 厄介なるもの、夜間多尿
3. 学会等名 日本泌尿器科学会東部総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 秋山 佳之/新美 文彩/野宮 明/本間 之夫	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 52
3. 書名 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群 患者さんの理解のために	

〔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	秋山 佳之  (Akiyama Yoshiyuki)  (20529135)	東京大学・医学部附属病院・講師   (12601)	
研究分担者	野宮 明  (Nomiya Akira)  (30372379)	東京大学・医学部附属病院・助教   (12601)	
研究分担者	井川 靖彦  (Igawa Yasuhiko)  (40159588)	東京大学・医学部附属病院・病院診療医（出向）   (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	本間 之夫  (Yukio Homma)  (40165626)	東京大学・医学部附属病院・届出研究員   (12601)	
研究分担者	住谷 昌彦  (Sumitani Masahiko)  (80420420)	東京大学・医学部附属病院・准教授   (12601)	
研究分担者	相澤 直樹  (Aizawa Naoki)  (80595257)	獨協医科大学・医学部・准教授   (32203)	
研究分担者	亀井 潤  (Jun Kamei)  (80805622)	東京大学・医学部附属病院・講師   (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関