

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09186

研究課題名（和文）メタボリック症候群を病理基盤とした過活動膀胱の病態解明と早期診断法の開発

研究課題名（英文）exploration with pathophysiology of overactive bladder due to metabolic syndrome and development of a diagnostic tool

研究代表者

佐竹 洋平（Satake, Yohei）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：70783984

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：メタボリック症候群（Mets）から心筋梗塞等の致死性の疾患が引き起こされるため、早期介入で疾患予防が重要である。しかし、致死性の疾患はしばしば兆候なく発症する。過活動膀胱（OAB）は、Metsに続く膀胱の微小血管障害が一因であるとされる。よって、この症状は致死性の疾患のアラートであると推察させる。そこで、動物モデルでMets誘発のOABに特徴的なマーカーを探索した。膀胱粘膜で結合組織増殖因子（CTGF）のmRNAの増加を認めた。これらは、前立腺肥大症の膀胱リモデリングに関連しているとされる。本研究では、Metsによる組織の虚血が、CTGFを介して膀胱リモデリングを生じさせ得ると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年Metsによる、微小血管障害が病理基盤とするOABの基礎研究が報告されている。Metsは、放置すると大血管障害や神経障害へと進行し、重篤な疾患を発症する。したがって、微小血管障害のアラートであるMets誘発のOAB症状を診断し、早期治療介入できれば、重篤な疾患を予防可能となる。本研究では、血管障害と高脂肪食で作成したOAB動物モデルを用い、膀胱粘膜において結合組織成長因子（connective tissue growth factor）が有意に増加していることを見出した。この知見を、疾患の鑑別と早期診断に結び付けることができれば、重篤な疾患を予防可能となりひいては医療費の削減に寄与する。

研究成果の概要（英文）：Metabolic syndrome (Mets) increases risks of life threatening disease such as heart disease, stroke, renal failure and so on. This is why it is important to prevent the conditions that cause metabolic syndrome by a lifelong commitment to a healthy lifestyle. Eventually it will contribute to extension of healthy life as well as reduction of medical cost. Recently some research proved that overactive bladder or OAB is caused by ischemic condition and microangiopathy at the bladder, suggesting that OAB is one of the symptomatic alerts beforehand those critical diseases. In this research it was indicated that mRNA of connective tissue growth factor (CTGF) was overexpressed in the bladder mucosa in the OAB rat model, which was proposed as a mediator of bladder remodeling at bladder hyperplasia (BPH). It was proved that bladder remodeling was caused by bladder ischemia following Mets as well as bladder outlet obstruction with BPH.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：過活動膀胱 結合組織成長因子 メタボリック症候群 膀胱虚血

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

過活動膀胱 (OAB) は尿意切迫感を有する症候群である。本邦では 40 歳以上の 12.5% が罹患していると推定されている。この疾患の病理基盤として、メタボリック症候群 (Mets) に引き続いて起こる、骨盤内血流障害が重要な因子であることが、基礎研究より明らかになってきた。Mets インスリン抵抗性から、微小血管障害、大血管障害が引き起こされ、脳血管障害、心血管障害を引き起こし、心機能障害のみならず認知機能低障害等重篤な疾患をドミノ式に引き起こすとされる。これらの多くは、初期症状の自覚に乏しく予防的介入が難しい。しかしながら、膀胱血流障害に伴う OAB がこの初期症状と考えられ、これを早期診断し、治療介入することにより重篤な疾患の予防と、医療費の削減に寄与すると考えられる。

2. 研究の目的

OAB 動物病態モデルを用い、OAB の早期診断を可能とするバイオマーカーを探索すること。さらには、治療介入 (食餌改善) により、OAB が改善するのか検証すること。

3. 研究の方法

メタボリック症候群を病理基盤とした OAB の早期診断し得る、バイオマーカーを同定するため以下の研究を行う。

(1) 膀胱血流障害ラットの膀胱機能障害とバイオマーカーの探索

膀胱血流紹介による OAB ラットモデル (以下 AI ラット) を、両側総腸骨動脈の内膜損傷と 8 週間の高脂肪食により作成する。膀胱内圧測定により、膀胱機能障害を生理学的に評価する。また、バイオマーカーを膀胱粘膜の mRNA の発現の差により分子生物学的に探索する。

(2) 通常食餌介入による、膀胱機能の評価

AI ラットで 8 週間の高脂肪食摂取後、その後の 4 週間は通常食餌を摂取させたラットの膀胱機能の改善効果を生理学的に評価する。

4. 研究成果

(1) OAB モデルでは偽手術モデルに比較して、排尿量の低下と膀胱血流の低下を認めた (図 1 a. b)。膀胱粘膜において connective tissue growth factor (CTGF) と Nerve growth factor (NGF) の mRNA の有意な増加を認めた (図 2)。

(2) OAB モデルに対し、食餌改善を導入した群は、一回排尿量や排尿回数の改善は認めなかった (図 3)。しかしながら、膀胱血流の改善は認めた (図 4)。

上記結果より、ラット OAB モデルを用いた検討より、Mets を病理基盤とした、OAB では、膀胱粘膜に CTGF の上昇を認めることから、繊維芽細胞の誘導が促進されている環境であると推測される。膀胱粘膜における繊維芽細胞の役割は不明であるが、前立腺肥大症に代表される膀胱出口部閉塞では、CTGF の増加と膀胱壁のコラーゲン増生の関連が明らかになっており、膀胱機能と繊維芽細胞の関連が示唆される。一方、脊髄損傷モデルを用いた研究では、膀胱粘膜における NGF の上昇が報告されており、神経因性 OAB と NGF の関連が示唆されている。膀胱出口部閉塞や脊髄損傷では、蓄尿や排出における膀胱内圧の上昇に伴う機械的な負荷により膀胱機能障害が生じると推察され

ているが、今回の研究から、Mets より引き起こされる、膀胱粘膜における CTGF と NGF が OAB 症状を引き起こす一因になっていると推察された。一方、食餌改善により、膀胱血流は改善するも、膀胱機能の改善（畜尿量の改善・頻尿の改善）は認めなかった。この理由として、膀胱の虚血性変化により、CTGF や NGF を含むサイトカインにより膀胱壁に非代償性・非可塑性のリモデリングが生じたと推察される。

図 1

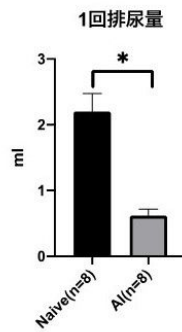
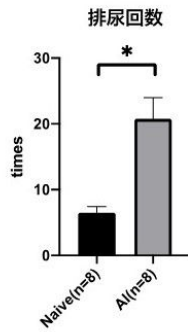


図 2

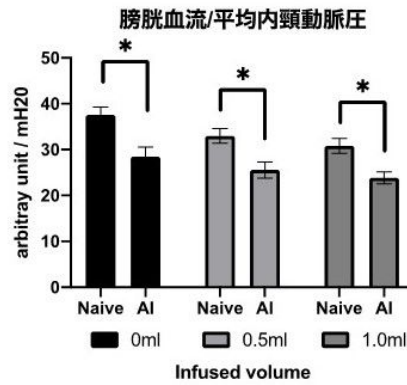
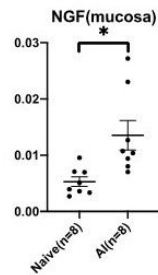
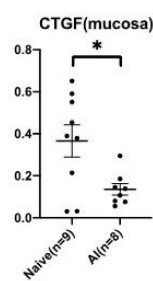
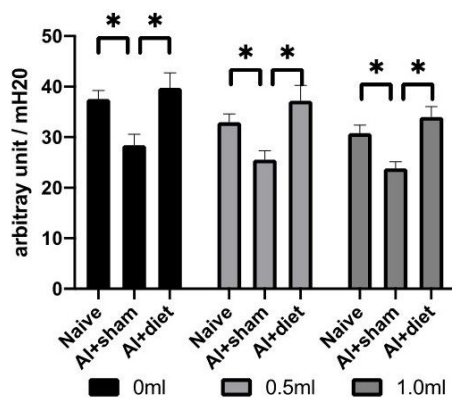


図 3 膀胱粘膜 mRNA



Naive: 偽手術、AI: 血流障害

図 4 食餌介入後 膀胱血流



Naive: 偽手術、AI + Sham: 血流障害、食餌介入なし、AI+diet: 血流障害 + 食餌介入

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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	川守田 直樹 (Kawamorita Naoki) (00617524)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	
研究分担者	山下 慎一 (Yamashita Shinichi) (10622425)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	
研究分担者	荒井 陽一 (Arai Yoichi) (50193058)	東北大学・医学系研究科・名誉教授 (11301)	
研究分担者	泉 秀明 (Izumi Hideaki) (80722545)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師 (11301)	

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