

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09188

研究課題名(和文) 尿路上皮機械センサーを標的とした低活動膀胱に対する新規治療戦略

研究課題名(英文) Novel strategy targeting mechanosensor in the bladder urothelium for treatment of unadreactive bladder

研究代表者

吉良 聡 (KIRA, Satoru)

山梨大学・大学院総合研究部・助教

研究者番号：10530115

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)：人の尿中の膀胱尿路上皮細胞上に存在する伸展受容器の発現を確認し、低活動膀胱の病態解明や病態発症の予測因子の開発に繋がる研究を行った。男性の方で尿流動体検査の結果から、低活動膀胱群：29人・コントロール群：13人を組み入れた。尿中膀胱尿路上皮細胞上の伸展受容器関連分子(Connexin26・40・43、TRPM2・TRPV1・TRPV4・TRPM7、Piezo1)の発現をmRNAレベルで比較した。その結果、TRPM2およびPiezo1の発現が低活動膀胱群で優位に低かった。結果、低活動膀胱ではこれらの分子発現が低下していることを示唆しており、今後の治療標的として可能性があることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低活動膀胱は、その病態生理もさることながら現時点では確立された定義や診断基準すら定まっていないのが現状である。また、本疾患の原因の一つとして、尿意知覚異常を代表とする尿意求心路異常が注目を集めているが、詳細までは解明されていない。本研究の成果からは、低活動膀胱における尿意求心路異常として膀胱尿路上皮伸展受容器の発現異常が示唆されている。本研究の成果が低活動膀胱の改善に導く可能性を示し、新規治療薬の端緒となりうると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Based on bladder contractility index and Bladder Outlet Obstruction Index in urodynamic study, Detrusor Underactivity (DU) and Control group were defined. We collected the urothelial cells in the urine samples of all patients and analyzed the mRNA expression of each subtypes of mechanosensory molecule using quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction. The mRNA expression of TRPM2 and Piezo 1 were lower level in DU group than in Control group. These molecules may be involved with the pathogenesis of DU.

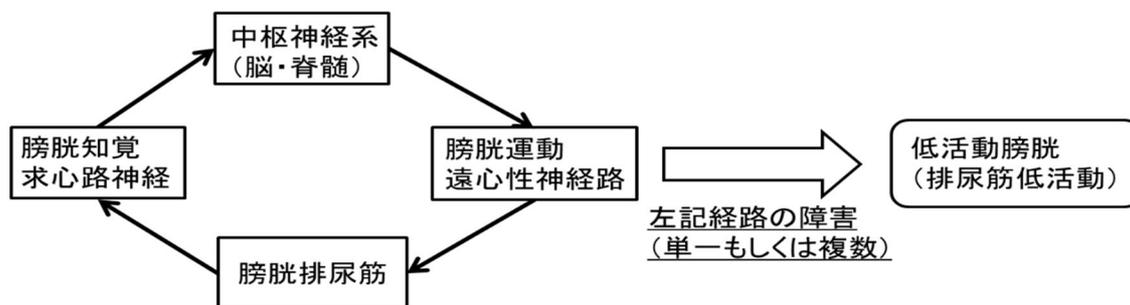
研究分野：泌尿器科学

キーワード：泌尿器科 低活動膀胱 伸展受容器

1. 研究開始当初の背景

低活動膀胱（排尿筋低活動とほぼ同義）は、『排尿筋収縮力の低下、収縮持続障害により排尿時間が延長し、正常範囲内に膀胱内の尿を完全に排出できない状態』と国際尿禁制学会により定義されている（Abrams P et al; Neurol Urodyn. 2002）。これまで、糖尿病や腰部椎間板ヘルニア、馬尾腫瘍、2分脊椎、直腸がんや子宮がん手術などの明らかな末梢神経障害による神経因性膀胱がその病因であり、比較的まれな疾患と考えられてきた。しかし、近年明らかな神経疾患がない高齢者においても、高頻度に低活動膀胱が認められ、最近の欧米からの報告（Faraj K et al; Int Urol Nephrol 2016, Valente S et al; Int Urol Nephrol 2014, Osman NI et al; Eur Urol 2014）で、特発性下部尿路症状を有する男性における低活動膀胱の有病率は50歳未満で9-28%、70歳以上になると48%まで増加し、高齢女性においては12-45%におよぶと報告されている。これらの報告からは、これまでの想定と異なり低活動膀胱の患者数は多く、実臨床では過活動膀胱同様に身近な疾患であることを示唆している。その病態生理に関しては、最近の報告（Andersson KE; Eur Urol 2013）では尿意を感じる求心性知覚神経路や中枢神経系、遠心性神経、排尿筋を含む排尿反射経路の単一部位における障害、もしくは複合的な障害がこの病態の発生に関与するとされる（図1）。

図1 低活動膀胱の病因概略



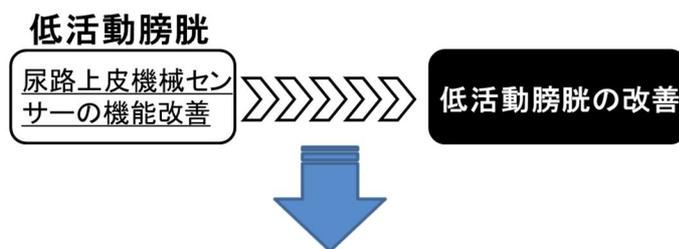
我々はこれまで、膀胱上皮機械センサーに関する基礎研究を継続して行い、膀胱上皮に発現している機械センサーが膀胱における伸展刺激の感知、すなわち尿意という膀胱知覚に対して機能していることを実証してきた（Mochizuki T et al; J Biol Chem 2009, Miyamoto T et al; J Biol Chem 2014）。また最近の低活動膀胱に関する関心の高まりと共に、当講座で行った研究（Sawada N et al.; Eur Urol 2013）における慢性骨盤内虚血ラットを用いた低活動膀胱モデル動物が報告されている（Nomiya M et al.; J Urol 2014）。特に最近、非神経因性・非排尿筋障害性のいわゆる低活動膀胱の発症や病因には、膀胱蓄尿時知覚の鈍麻・障害が尿路上皮からの神経伝達物質の放出を阻害し、結果として上位中枢に尿意が伝わらず、排尿筋収縮が起きずに結果として低活動膀胱となる可能性が示唆され、注目されている（Smith PP et al; Neurol Urodyn. 2015, Smith PP et al; Curr Blad Dys Rep 2017）。

2. 研究の目的

低活動膀胱の患者はこれまでの想定より実際は多いことが明らかになり、また病識の乏しいまま高齢になってから初めて泌尿器科を受診する人も少なくない。低活動膀胱の治療は一般的には自己導尿という手段によって排尿することになるが、これは非常に患者にとって煩わしく QOL を損なうことはいうまでもない。また、治療薬として使

用されている膀胱排尿筋を標的としたコリン作動薬/コリンエステラーゼ阻害薬の有効性は十分に確立しておらず、また全身性の副作用の問題もあることから、新しい治療薬の開発は急務である。我々は、この低活動膀胱に対する新規治療標的として、膀胱上皮機械センサーを含む膀胱求心路に着目し以下のような仮説を立てた。(図2)

図2 膀胱上皮機械センサーを標的とした治療戦略



低活動膀胱の新規治療標的としての可能性

即ち、膀胱上皮に発現・機能している機械センサーが、前述した低活動膀胱モデルラットにおいてどのように発現・機能異常を呈しているか、またその異常を是正することで、結果として低活動膀胱における求心性神経路の機能異常を改善することにつながり、新たな治療選択肢となることを検証することが本研究の目的である。膀胱上皮機械センサーの機能改善に伴い低活動膀胱の改善効果がみられた場合には、現在の唯一といっても過言ではない自己導尿や導尿用のカテーテル留置しか有効な治療法のない低活動膀胱への治療の一助となる可能性もあり、新たな治療を切り開く突破口となることが期待される。

3. 研究の方法

本研究では、低活動膀胱モデルラットを作成し、膀胱尿路上皮に存在する機械センサー (TRPV1.4, TRPA1, Piezo 1) の機能的および発現に関して調べるとともに、その異常を是正することで低活動膀胱に対する新規治療薬の一助となることを示したいと考えていたが、モデル動物作成に難渋しデータを収集が困難であった。そのため、研究期間内に平行して人の尿中の膀胱尿路上皮細胞上に発現している伸展受容器の発現を確認することで、低活動膀胱の病態解明や病態発症の予測因子の開発につながるべく研究を行っていた。山梨大学医学部附属病院において尿流動態検査を受けた男性の方で、Bladder Contractility Index (BCI) < 100 かつ Bladder Outlet Obstruction Index (BOOI) < 40 の方を低活動膀胱群とし、BCI > 100 かつ BOOI < 40 の方をコントロール群と設定した。これらの方の尿に含まれる膀胱尿路上皮細胞上に発現している伸展受容器関連分子 (Connexin26・40・43, TRPM2・TRPV1・TRPV4・TRPM7, Piezo1) の発現を mRNA レベルで比較することで、低活動膀胱の新規治療標的の探索を行った。

4. 研究成果

最終的に、低活動膀胱群が 29 人/コントロール群が 13 人となった。各群の背景因子は次のようであった。以下、平均値 ± 標準偏差かつコントロール群/低活動膀胱群として、年齢 : 67.7 ± 6.8/75.0 ± 7.0、前立腺容積 : 27.3 ± 19.2/54.0 ± 42.1、BMI : 23.1 ± 2.4/23.2 ± 3.2、BCI : 117.5 ± 14.0/34.6 ± 35.9、BOOI : 21.4 ± 13.1/15.0 ± 16.7 であり、BMI 以外は全ての項目で有意に差を認める結果となった。各々の群において、尿に含まれる膀胱尿路上皮細胞上に発現している伸展受容器関連分子 (Connexin26・40・43, TRPM2・TRPV1・TRPV4・TRPM7, Piezo1) の発現を mRNA レベルで比較した。その結果、Piezo1 および TRPM2 の発現が低活動膀胱群で有意に低いことが分かった。(図 1.2) これらの結果から、Piezo1 および TRPM2 は低活動膀胱における診断ツールや治療標的の可能性をもつことが示唆された。

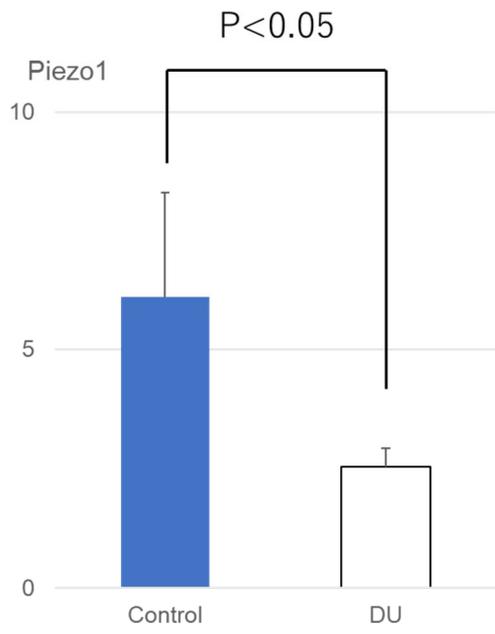


图 1 Piezo1

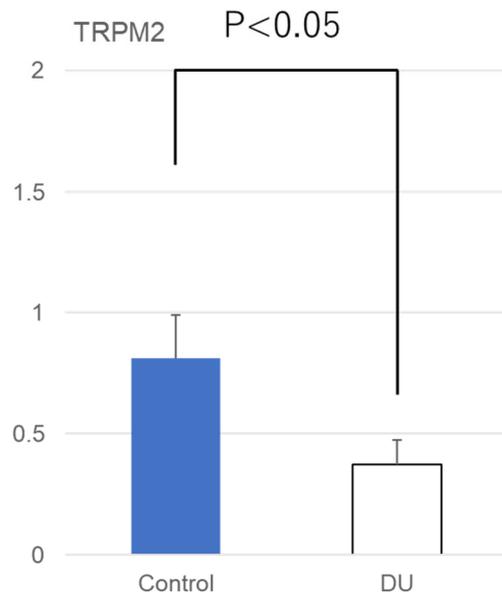


图 2 TRPM2

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Satoru Kira, Takahiko Mitsui, Tatsuya Miyamoto, Tatsuya Ihara, Hiroshi Nakagomi, Yuka Hashimoto, Hajime Takamatsu, Masayuki Tanahashi, Masahiro Takeda, Norifumi Sawada, Karl-Erik Andersson, Masayuki Takeda	4. 巻 37(10)
2. 論文標題 Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Identification of Serum Biomarkers for Nocturia in Aged Men	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 2199-2205
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00345-019-02647-4.	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 該当する

1. 著者名 Satoru Kira, Takahiko Mitsui, Tatsuya Miyamoto, Tatsuya Ihara, Hiroshi Nakagomi, Yuka Hashimoto, Hajime Takamatsu, Masayuki Tanahashi, Masahiro Takeda, Norifumi Sawada, Masayuki Takeda	4. 巻 11
2. 論文標題 Metabolomics Analysis of Blood Identifies Potential Biomarkers and Possible Treatment Targets for Nocturia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Therapeutic Advances in Urology	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1756287219850087.	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 Satoru Kira, Takahiko Mitsui, Tatsuya Miyamoto, Tatsuya Ihara, Hiroshi Nakagomi, Yuka Hashimoto, Hajime Takamatsu, Masayuki Tanahashi, Masahiro Takeda, Sachiko Tsuchiya, Norifumi Sawada, Masayuki Takeda	4. 巻 38
2. 論文標題 Urinary metabolites identified using metabolomic analysis as potential biomarkers of nocturia in elderly men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 2563, 2569
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00345-019-03042-9.	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉良 聡、三井貴彦、澤田智史、中込宙史、井原達矢、土屋幸子、武田正之
2. 発表標題 新規診断ツールとしての尿中上皮細胞の可能性
3. 学会等名 第26回日本排尿機能学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉良 聡、三井貴彦、澤田智史、中込宙史、井原達矢、土屋幸子、武田正之
2. 発表標題 侵襲的UDSのサロゲートマーカーとしての尿中細胞の可能性
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉良 聡、三井貴彦、宮本達也、中込宙史、井原達矢、橋本由佳、澤田智史、武田正之
2. 発表標題 メタボロミクス解析を用いた尿意切迫感に関連する新規標的分子の網羅的探索
3. 学会等名 第27回日本排尿機能学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤田智史、井原達也、佐藤 毅、古屋良太、矢野文彬、望月孝規、吉良 聡、中込宙史、三井貴彦、武田正之
2. 発表標題 前立腺肥大症に対するTUEB術後2年間の尿流動体 を含めた臨床的検討
3. 学会等名 第27回日本排尿機能学会
4. 発表年 2020年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------