

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10714

研究課題名（和文）加齢による排尿障害を克服、neuromodulationによる血流増加と尿道機能

研究課題名（英文）Conquest of aging urinary dysfunction. Neuromodulation for increasing blood flow of lower urinary tract.

研究代表者

大城 琢磨 (Oshiro, Takuma)

琉球大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：00536550

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ラットにおいて加齢に伴って膀胱収縮に差がみられなくても残尿が増加することが確認された。そのため、加齢における尿道の機能の変化を評価するため若年、中年及び老齢のラットでの尿道平滑筋の機能について、一酸化窒素の尿道に及ぼす影響が若年と加齢に差があることが確認された。さらに外尿道括約筋の働きについて加齢に伴い排尿時の尿道括約筋の律動的収縮が不明瞭となっていることを確認し、組織学的には尿道括約筋の筋束の密度が減少していることが示された。このことにより加齢に伴う尿道の機能低下が排尿効率を低下させることが証明された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢による排尿障害の原因は中枢から末梢神経、膀胱や尿道などの末梢組織多因子に至り、薬物治療抵抗性である。先の研究により加齢に伴い血流障害やNOの作用低下が排尿障害の要因の1つとなることを示したが、この研究で自然な加齢において、尿道の組織および機能の変化を捉え筋電図評価により尿道括約筋の機能低下を示すことができた。この結果から加齢に伴う排尿障害に対し、ターゲットとして膀胱のみならず尿道平滑筋及び外尿道括約筋を対象とした治療が重要であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：In continuous cystometry of rats, the amplitude of bladder contractions was not different among young, middle aged and aged rats. Nevertheless, residual urine volume was significantly increased in middle-aged and aged rats. In regard to the change in urethral perfusion pressure was significantly smaller in aged and middle-aged rats than in young rats. Furthermore, the mean amplitude of high-frequency oscillations of the external urethral sphincter (EUS) was significantly lower in aged and middle-aged rats. Masson's trichrome staining of the urethra showed EUS atrophy in aged rats compared to young and middle-aged rats. The results indicate that aging induces two urethral dysfunctions in the urethral smooth muscle and EUS.

研究分野：泌尿器科学 排尿障害

キーワード：加齢 排尿障害 尿道

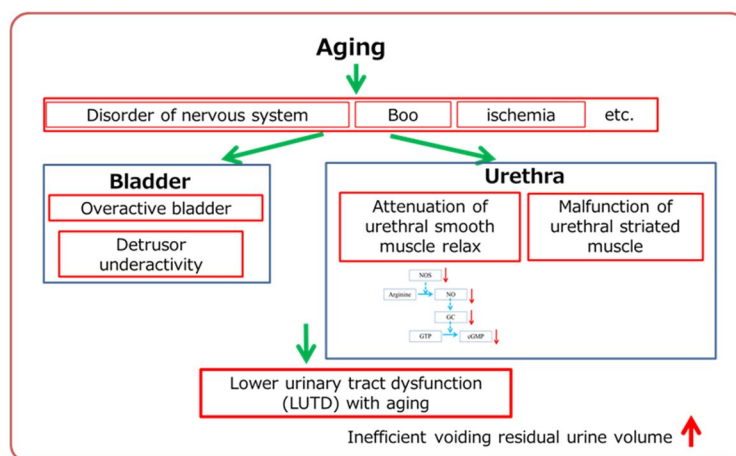
## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

加齢により排尿状態は複雑に変化し、過活動膀胱と排尿筋低活動を合併するDHICと呼ばれる病態をきたし、さらにそのことが高齢者の健康状態を害する。(Jeong et al., 2012).

加齢膀胱は一酸化窒素 (NO) の作用低下による酸化ストレスや炎症、神経活動の低下など多因子により引き起こされる。

排尿時には尿道平滑筋は弛緩し外尿道括約筋も排尿時は弛緩しているが動物実験において外尿道括約筋は排尿時には弛緩だけではなく周期的な緊張を示す。この排尿時の尿道括約筋の周期的な緊張と弛緩は尿道の振動を引き起こし、排尿効率を上昇させるためのポンプ作用とみられているが加齢に伴った尿道の機能変化についてはよくわかっていない。また加齢により変化した排尿障害は進行性でありADLの低下、夜間睡眠障害や転倒骨折などの危険因子ともなり生命予後に関係するため、加齢による排尿障害の解明と新たな治療方法の開発が必要である。



### 2. 研究の目的

排尿障害の原因は多岐にわたるが、この研究では加齢に伴い膀胱と尿道平滑筋、外尿道括約筋の活動がどのように変化するかを解明することを目的とする。また機能的な問題のほか器質的な変化についても検討し、加齢に伴う排尿障害の原因の精査と治療の可能性について検討することを目的とした。

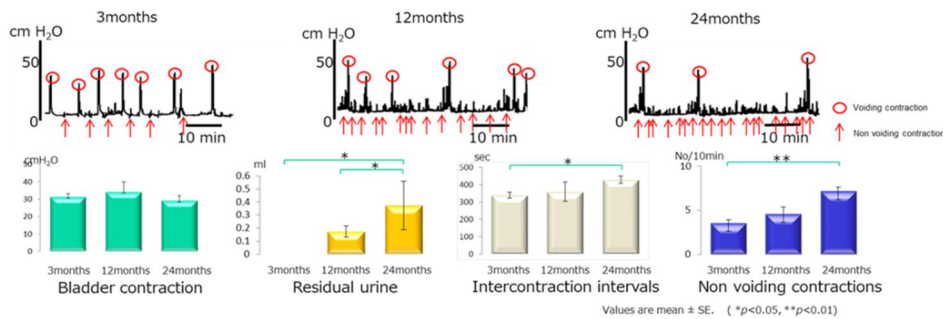
### 3. 研究の方法

ラットを用いてまず加齢に伴う排尿機能を確認するため、若年や中年、加齢ラットで覚醒下に連続膀胱内圧測定を行い比較した。さらに群での尿道機能を評価するためウレタン麻酔下に膀胱頸部を結紮して膀胱と尿道を separate し、膀胱の等容量性収縮時の尿道平滑筋の活動とさらには外尿道括約筋の電気的活動を記録し、膀胱と尿道の相互作用と尿道機能の評価を行った。また加齢に伴う尿道組織の変化を確認するため、組織標本を作製して比較を行った。

### 4. 研究成果

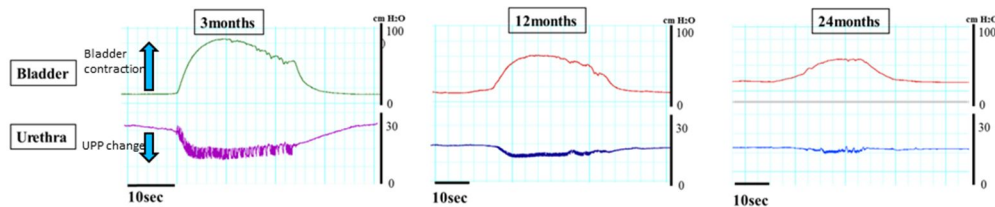
若年群、中年群、加齢群の覚醒下の連続膀胱内圧測定では各群で排尿時膀胱収縮圧に有意な変化は見られなかったが、加齢に伴い無抑制収縮が増加し残尿が増加することが確認された。

(図1)若年、中年、加齢における覚醒下の連続膀胱内圧測定

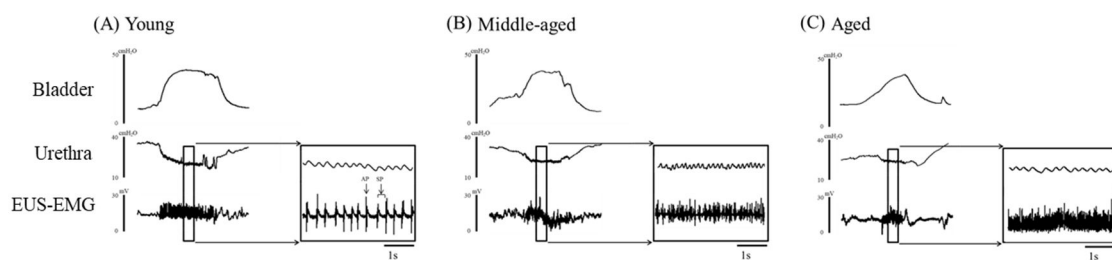


またウレタン麻酔下での等容量性膀胱内圧測定においては加齢に伴い膀胱の収縮圧は低下し、排尿時の尿道の弛緩も減弱することが示された。さらに尿道括約筋の活動を示す尿道の振幅は加齢に伴い減弱し、外尿道括約筋の筋電図所見も不明瞭となること示された。

(図2)若年、中年、加齢ラットにおけるウレタン麻酔下の膀胱等容量収縮時の膀胱内圧、尿道内圧

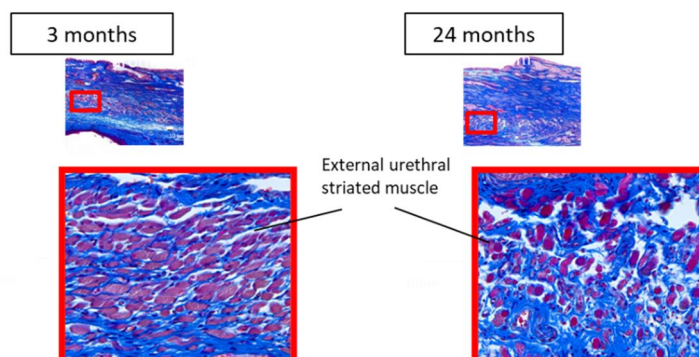


(図3)若年、中年、加齢ラットにおけるウレタン麻酔下の膀胱等容量収縮時の外尿道括約筋筋電図の所見



さらに、若年及び加齢ラットの尿道組織の評価について Masson 染色を行ったところ加齢ラットでは外尿道括約筋の萎縮が見られた。

(図4)若年と加齢ラットにおける尿道組織の差異



これまでの我々の研究で加齢に伴う尿道の機能低下は NO の量的、質的な低下により引き起こさ

れることを示唆しており、おそらく血流低下や酸化ストレスが原因となっていると推察される。さらに今回の研究の結果から、加齢に伴って起こる排尿障害は膀胱の収縮の低下のみならず尿道平滑筋の弛緩不全、さらに外尿道括約筋の萎縮による機能低下が起きることが示された。排尿時の外尿道括約筋は弛緩のみならず周期的な収縮を示しており加齢に伴いその弛緩と収縮の周期的な動きは不明瞭となっていることは今回新たな知見として得られた。外尿道括約筋は体性神経である仙髄オヌフ核からの陰部神経支配であり、膀胱平滑筋および尿道平滑筋の自律神経の骨盤神経との協調により排尿機能をつかさどっているが、その神経機構においても加齢による変化が考えられる。今回の研究から加齢に伴う排尿障害は外尿道括約筋機能の低下が要因の1つであることが示された。

## 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 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kimura Ryu, Miyazato Minoru, Ashikari Asuka, Oshiro Takuma, Saito Seiichi	4. 巻 37
2. 論文標題 Age-associated urethral dysfunction in urethane-anesthetized rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurourology and Urodynamics	6. 最初と最後の頁 1313 ~ 1319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.23481	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 Otsubo Asato, Miyazato Minoru, Oshiro Takuma, Kimura Ryu, Matsuo Tomohiro, Miyata Yasuyoshi, Sakai Hideki	4. 巻 279
2. 論文標題 Age-associated bladder and urethral coordination impairment and changes in urethral oxidative stress in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 119690 ~ 119690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2021.119690	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 Oshiro Takuma, Kimura Ryu, Izumi Keiichiro, Ashikari Asuka, Saito Seiichi, Miyazato Minoru	4. 巻 8
2. 論文標題 Changes in urethral smooth muscle and external urethral sphincter function with age in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e14643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14643	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takuma Oshiro, Minoru Miyazato, Asuka Ashikari, Ryu Kimura, Seiichi Saito
2. 発表標題 Changes in urethral smooth muscle and external urethral sphincter function associated with age in rats
3. 学会等名 International Continence Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuma Oshiro, Minoru Miyazato, Ryu Kimura, Asuka Ashikari, Seiichi Saito
2. 発表標題 Age-associated changes of nitric oxide-mediated urethral smooth muscle relaxation and external urethral sphincter function in rats
3. 学会等名 American Urological Association (国際学会)
4. 発表年 2018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
研究分担者	宮里 実  (Miyazato Minoru)  (70301398)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授    (18001)	

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