

令和 3 年 5 月 26 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：18K10749

研究課題名(和文) 加齢による過活動膀胱に対する新しい低出力体外衝撃波システムの確立

研究課題名(英文) Development on low energy shock wave therapy system on the overactive bladder by age

研究代表者

宮里 実 (Miyazato, Minoru)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70301398

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)：ラット加齢に伴う排尿障害は尿道機能の低下が関与しており、尿道平滑筋に対する一酸化窒素の作用が減弱していることを解明した。次に、ラット電気生理学的手法を用いて外尿道括約筋の機能低下が排尿効率の減少に影響し、組織学的にも外尿道括約筋の萎縮、線維化といった不可逆的变化が起こっていることを明らかとした。2020年7月に導入した低出力体外衝撃波によって、LPS(リポポリサッカライド)腹腔内投与による膀胱痛、頻尿、持続性尿意を主体とした間質性膀胱炎モデルにおいて、痛み行動の改善、頻尿の改善がみられた。これにより薬物に頼らない加齢にともなう過活動膀胱の新たな低侵襲治療法の確立を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢に伴う頻尿、尿失禁などの過活動膀胱を対象とした。過活動膀胱には抗コリン薬を中心とする薬物療法が一般的に行われるが、口渇・便秘などの副作用やリバウンドの問題がある。高齢者は薬物の有害事象が特に発生しやすい。本研究で、低出力体外衝撃波による組織構造の刺激は膀胱壁内微小循環、神経終末内の炎症性物質の減少を誘導し、これまでの我々のニューロバイオニクス手法を凌駕する長い効果発現が期待できる可能性が示唆された。これにより薬物に頼らない加齢にともなう過活動膀胱の新たな低侵襲治療法の確立が可能となる。

研究成果の概要(英文)：In aged rats, nitric oxide (NO) release from the lower urinary tract was decreased thus induced dysfunction in NO-mediated urethral smooth muscle relaxation. Using external urethral sphincter-electromyography, EUS bursting activity during voiding, accompanied by clear active and silent phases in young rats but unclear active and silent phases in aged rats (i.e., detrusor-sphincter dyssynergia pattern). Additionally, EUS shown atrophic with fibrosis around the urethra in the immunohistochemistry in aged rats. In low-energy shock wave therapy of interstitial cystitis model induced by lipopolysaccharide (ip), pain behavior was improved, as well as urinary frequency. Overall, we will develop new, less invasive, therapeutic strategy for refractory overactive bladder by age.

研究分野：排尿生理、泌尿器科学

キーワード：加齢 過活動膀胱 低出力体外衝撃波 尿道

1. 研究開始当初の背景

- (1) 加齢にともない膀胱機能は衰え、頻尿や尿失禁をともなう過活動膀胱の状態となる。我が国の40歳以上の12%、実に810万人が過活動膀胱である。頻尿や尿失禁の排泄障害は、QOLを損なうばかりではなく、生命予後にも影響する。排泄の問題が改善しないために施設入所を余儀なくされる症例が3割に上る。介護者のマンパワーの問題、おむつ使用など医療経済的にも大きな負担となっている。
- (2) 加齢に伴う頻尿、尿失禁などの過活動膀胱を対象とする。過活動膀胱には抗コリン薬を中心とする薬物療法が一般的に行われるが、口渇・便秘などの副作用やリバウンドの問題がある。高齢者は特に薬物の有害事象が発生しやすい。このような背景を踏まえ、我々は、薬物・電気・磁気刺激といったニューロバイオニクスという手法を用いて下部尿路の自己修復能力を高める研究を積み重ねてきた。

2. 研究の目的

- (1) 加齢に伴う不可逆的膀胱機能障害の律速段階として、膀胱と協調して働く尿道機能の変化に着目した。
- (2) 低出力体外衝撃波により組織水分中に発生した気泡による一過性の傷害(キャビテーション崩壊)とそれに伴って生じるマイクロジェット水流が組織再生を促し、加齢にともない失われた下部尿路の自己修復能力を高める可能性に着目した。低出力体外衝撃波による組織構造の刺激は膀胱壁内微小循環、神経終末内の炎症性物質の減少を誘導し、これまでの我々のニューロバイオニクス手法を凌駕する長い効果発現が期待できる。これにより薬物に頼らない過活動膀胱の新たな低侵襲治療法の確立を目指す。

3. 研究の方法

- (1) 若年ラットと加齢ラットにおいて、ウレタン麻酔下に、膀胱尿道還流圧の同時測定を行い、一酸化窒素のドナーである Sodium nitroprusside (SNP)、さらには酵素である BAY 41-2272 を投与した。
- (2) 若年ラットと加齢ラットにおいて、ウレタン麻酔下に、膀胱尿道還流圧の同時測定に加えて外尿道括約筋の筋電図評価を行った。
- (3) LPS (リポポリサッカリド) 腹腔内投与による間質性膀胱炎モデルにおいて、2020年7月に導入した低出力体外衝撃波照射による痛み行動、膀胱機能評価を行った。

4. 研究成果

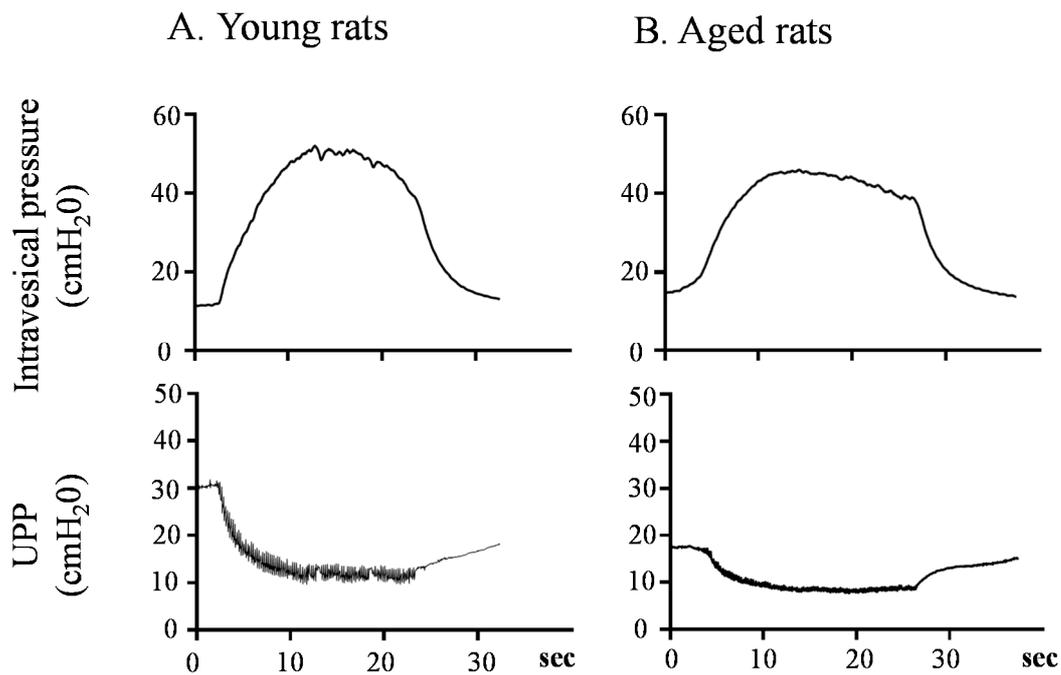
- (1) 加齢ラットにおいて、若年ラットと比較して尿道弛緩反応の減弱がみられ、SNP、BAY 41-2272 の投与で回復した。
- (2) 加齢ラットにおいて、若年ラットと比較して外尿道括約筋の萎縮、尿道周囲の線維化がみられた。加えて、筋電図において排尿筋・括約筋協調不全様変化がみられた。
- (3) LPS (リポポリサッカリド) 腹腔内投与による間質性膀胱炎モデルにおいて、痛み行動、頻尿の改善がみられた。

(展望)

- ・ ラット加齢に伴う排尿障害は尿道機能の低下が関与しており、尿道平滑筋に対する一酸化窒素の作用が減弱していることを解明した。
- ・ ラット電気生理学的手法を用いて外尿道括約筋の機能低下が排尿効率の減少に影響し、組

織学的にも外尿道括約筋の萎縮、線維化といった不可逆的变化が起こっていることを明らかとした。

- ・ LPS (リポポリサッカリド) 腹腔内投与による膀胱痛、頻尿、持続性尿意を主体とした間質性膀胱炎モデルにおいて、痛み行動の改善、頻尿の改善がみられた。低出力体外衝撃波による組織構造の刺激は膀胱壁内微小循環、神経終末内の炎症性物質の減少を誘導し、痛み、膀胱機能の改善効果が示唆された。
- ・ 今後、低出力体外衝撃波の加齢にともなう過活動膀胱、さらには加齢に伴う尿道機能障への新たな低侵襲治療法の確立を目指す。



<文献>

W.C. De Groat, Nervous control of the urinary bladder of the cat, *Brain research*, 87 (1975) 201-211.

R. Kimura, M. Miyazato, A. Ashikari, T. Oshiro, S. Saito, Age-associated urethral dysfunction in urethane-anesthetized rats, *Neurourology and urodynamics*, 37 (2018) 1313-1319.

T. Oshiro, R. Kimura, K. Izumi, A. Ashikari, S. Saito, M. Miyazato, Changes in urethral smooth muscle and external urethral sphincter function with age in rats, *Physiological reports*, 8 (2021) e14643.

N. Yoshimura, W.C. de Groat, Neural control of the lower urinary tract, *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*, 4 (1997) 111-125.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ashikari A, Suda T, Miyazato M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Collagen type 1A1, type 3A1, and LOXL1/4 polymorphisms as risk factors of pelvic organ prolapse.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Res Notes.	6. 最初と最後の頁 15-19.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13104-020-05430-6.	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 T, Kimura R, Izumi K, Ashikari A, Saito S, Miyazato M. Changes in urethral smooth muscle and external urethral sphincter function with age in rats.	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 2021年
3. 雑誌名 Physiol Rep	6. 最初と最後の頁 e14643-e14651.
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 -
1. 著者名 Takahashi R, Sumino Y, Miyazato M, Nishii H, Oshiro T, Mimata H, Saito S, Yoshida M, Eto M.	4. 巻 104
2. 論文標題 Tadalafil Improves Nocturia and Nocturia-Related Quality of Life in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia (KYU-PRO Study).	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Urol Int	6. 最初と最後の頁 587-59.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000506489.	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 Matsuoka H, Tanaka M, Yamaguchi T, Miyazato M, Kihara T, Nakagawa M, Mori KI, Kamimura T.	4. 巻 15
2. 論文標題 The long-term prognosis of nephropathy in operated reflux.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pediatr Urol.	6. 最初と最後の頁 605.e1-605.e8.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00330-019-06454-8.	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 Heianna J, Makino W, Ariga T, Ishikawa K, Kusada T, Maemoto H, Toguchi M, Ito J, Goya M, Miyazato M, Iraha Y, Murayama S.	4. 巻 30
2. 論文標題 Concomitant radiotherapy and transarterial chemoembolization reduce skeletal-related events related to bone metastases from renal cell carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur Radiol.	6. 最初と最後の頁 1525-1533.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-019-06454-8.	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 Yoshimura N, Kitta T, Kadekawa K, Miyazato M, Shimizu T.	4. 巻 155
2. 論文標題 Overview of pharmacological mechanisms controlling micturition in the central nervous system.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nihon Yakurigaku Zasshi.	6. 最初と最後の頁 4-9.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.19107.	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 Miyazato M, Ashikari A.	4. 巻 155
2. 論文標題 Therapeutic new targets for stress urinary incontinence in the central nervous system.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nihon Yakurigaku Zasshi.	6. 最初と最後の頁 16-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.19109.	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 Miyazato M, Yonemoto K, Ashikari A, Saito S, Yamashiro K, Uehara M, Masuzaki H, Ishida H, Matsushita M.	4. 巻 38
2. 論文標題 Validation of a novel digital health monitoring system to measure the volume of voided urine.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurourol Urodyn.	6. 最初と最後の頁 1106-1110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.23965.	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 Suzuki T, Shimizu T, Kwon J, Takaoka E, Yoshikawa S, Sumino Y, Kitta T, Miyazato M, Miyake H, Yoshimura N.	4. 巻 31
2. 論文標題 Role of the serotonergic system in urethral continence reflexes during sneezing in rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Physiol Renal Physiol.	6. 最初と最後の頁 F79-F85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00614.2017.	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 Ashikari A, Miyazato M, Kimura R, Oshiro T, Saito S.	4. 巻 37
2. 論文標題 The effect of tramadol on sneeze-induced urethral continence reflex through μ -opioid receptors in the spinal cord in rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurourol Urodyn	6. 最初と最後の頁 1605-1611.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.23518.	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 Kimura R, Miyazato M, Ashikari A, Oshiro T, Saito S.	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 Neurourol Urodyn.	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 Takahashi R, Miyazato M, Nishii H, Sumino Y, Takayama K, Onzuka M, Oshiro T, Saito S, Fujimoto N, Mimata H, Eto M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Tadalafil improves symptoms, erectile function, and quality of life in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (KYU-PRO Study).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Low Urin Tract Symptoms.	6. 最初と最後の頁 76-83.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/luts.12143.	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6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Ashikari A.
2. 発表標題 Collagen or elastin polymorphism for a risk factor of pelvic organ prolapse in Japanese women.
3. 学会等名 The 3rd Ryudai-OIST Symposium in Okinawa (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyazato M
2. 発表標題 Tretment options for refractory overactive bladder in Japan.
3. 学会等名 The 6th Annual Meeting of the Asia-Pacific Urogynecology Association (APUGA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮里実
2. 発表標題 久米島デジタルヘルスプロジェクトにおけるトイレ後付け型自動排尿モニタリングシステムの検証.
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 Miyazato M
2. 発表標題 Aging and UAB.
3. 学会等名 CURE-UAB 4th International Congress on Underactive Bladder (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyazato M
2. 発表標題 Validation of a novel self-health monitoring system in urine in Kumejima Digital Health Project.
3. 学会等名 2018 PPCS Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮里実
2. 発表標題 男性閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした持続陽圧呼吸療法の夜間頻尿改善効果に関する観察研究.
3. 学会等名 第18回日本Men's Health医学会
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
研究協力者	大城 琢磨 (Oshiro Takuma) (00536550)		
研究協力者	木村 隆 (Kimura Ryu) (50748019)		
研究協力者	芦刈 明日香 (Ashikari Asuka) (80768599)		

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