

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16729

研究課題名（和文）生活習慣病に伴う難治性LUTSの克服：慢性炎症と組織リモデリングに着目して

研究課題名（英文）Influence of chronic inflammation on lower urinary tract symptoms in rats with life-style related disease

研究代表者

関 雅也（Seki, Masaya）

福井大学・学術研究院医学系部門・助教

研究者番号：70572444

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）：2型糖尿病モデルラットでは前立腺血流の低下と炎症性サイトカインの増加、前立腺重量の増加を認めた。炎症性サイトカインの増加が前立腺重量の増加に関与している可能性がある。PDE5阻害薬の投与は前立腺血流の増加と炎症性サイトカイン放出の抑制を引き起こし、前立腺腫大の抑制をもたらした。また2型糖尿病モデルラットでは膀胱の血流低下と炎症性サイトカイン放出の増加、排尿回数の増加を認めた。PDE5阻害薬の投与により膀胱の血流は改善し、炎症性サイトカイン放出は減少、排尿回数は減少した。これらがPDE5阻害薬による蓄尿障害改善のメカニズムの1つであると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病などの生活習慣病が排尿障害や蓄尿障害などの下部尿路機能にどのように影響を与えるのか、これまでに十分な解明はされていない。2型糖尿病モデルラットを用いた今回の研究では糖尿病が炎症性サイトカインを介して前立腺血流の低下や前立腺の腫大、膀胱血流の低下を引き起こし、蓄尿障害をもたらした。タダラフィルを投与すると炎症性サイトカインを介したこの変化が抑制された。糖尿病により前立腺や膀胱の局所の炎症が蓄尿障害の原因の一つであり、タダラフィルがこれを改善する可能性が示唆され、糖尿病に伴う下部尿路障害の改善にタダラフィルが有用であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：An increase in prostate weight was observed in the type 2 diabetes model, suggesting that inflammatory cytokines may act as growth factors. PDE-5 inhibitors are thought to decrease pro-inflammatory cytokines in the prostate and to suppress prostate enlargement. An increase in voiding frequency and storage dysfunction were observed in the type 2 diabetes model, suggesting that inflammatory cytokines may induce storage dysfunction. PDE-5 inhibitors are thought to decrease pro-inflammatory cytokines in the bladder and to improve the storage dysfunction.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：糖尿病 下部尿路機能 炎症性サイトカイン 膀胱血流 前立腺血流

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 肥満、高血圧、2型糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病では前立腺の腫大が起こることが報告されている (Eur Urol 2001, 39: 151)。また、肥満や高インスリン血症では精巣でのテストステロン産生が低下するが、Phosphodiesterase 5 阻害薬 (PDE5 阻害薬) を投与する血中テストステロン値が上昇すると報告されている (Int J Exp Pathol 2009, 90: 454)。テストステロン値の上昇は前立腺重量の増加をもたらす可能性もあるが、PDE5 阻害薬が実際に前立腺重量を増加させたとする報告はない。

(2) 2型糖尿病の病態モデルの Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットは過食、肥満、インスリン分泌不全など 2型糖尿病の危険因子を数多く有し、糖尿病発症後には糖尿病性腎症などの合併症も認める。このため、糖尿病の発症機構の解明、予防、治療、合併症などの研究に広く用いられている。このモデルを用い、我々は糖尿病に伴う蓄尿障害の発生に膀胱虚血や膀胱上皮からの mediator の放出亢進が関与することを報告してきた。PDE5 阻害薬であるタダラフィルは、NO-cGMP 系を介する平滑筋弛緩作用のほかに、抗炎症作用、抗酸化作用、血管内皮機能改善作用などが報告されており、既存の前立腺肥大症治療薬とは異なった作用機序や特徴を有する薬である。

2. 研究の目的

(1) OLETF ラットを用い、糖尿病に伴う前立腺重量の変化と共に、PDE5 阻害薬であるタダラフィルを 12 週間経口投与し、下垂体ホルモンやテストステロンなどの内分泌環境の変化と、前立腺における各種炎症性サイトカイン (ATP/PGE2/NGF) の推移を解析し、前立腺重量に及ぼす影響について検討した。

(2) OLETF ラットにタダラフィルを長期投与することにより排尿反射、膀胱血流、膀胱上皮由来炎症性サイトカイン (ATP/PGE2/NGF) の放出がどのように変化するかについて検討した。

3. 研究の方法

(1) 2型糖尿病モデルとして OLETF ラット (36 週齢)、その対照群として LETO ラット (36 週齢) を用いた。両ラットに 12 週間タダラフィル (100 μ g/kg/day) を経口投与し、対照として vehicle 投与群を作成した。ラット用 ELISA キットで総テストステロン、遊離テストステロン、エストラジオール、LH、FSH、血液・前立腺の各種サイトカイン、前立腺重量を測定した。また 2次元レーザー血流計 (OZ-2、OMEGAZONE) を使用し、両ラットの前立腺血流量を測定して、タダラフィル投与の影響について検討した。

(2) 雄性 OLETF ラットを用い、36 週齢よりタダラフィル (100 μ g/kg/day) を 12 週間経口投与した。対照群として LETO ラット群を作成した。それぞれの対照として vehicle 投与群も作成した。代謝ケージで排尿行動を観察し排尿パラメーターを算出した。タダラフィル投与 12 週間後、2次元レーザー血流計 (OMEGAZONE) により、麻酔下で 10cm H₂O 圧の伸展状態における膀胱表面血流量を測定した。56 週齢で膀胱を摘出し、膀胱をクレブス液中で伸展して、膀胱上皮からの ATP・PGE2・NGF 放出量を測定した。

4. 研究成果

(1) OLETF ラットにおいて週齢とともに前立腺重量の増加が認められ、総テストステロンと遊離テストステロンの有意な低下とエストラジオールの増加を認めた。タダラフィルの 12 週間投与により、OLETF ラットの前立腺重量の増加が抑制された (図 1)。

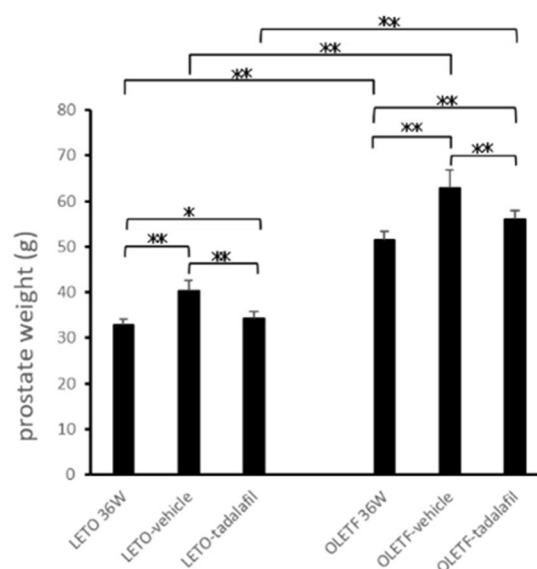


図 1 前立腺重量

また、テストステロン上昇とエストラジオール低下を認めた。また、36週齢におけるOLETFラットの前立腺血流は、LETOラットに比較し有意に低値であった。タダラフィル投与により両ラットともに前立腺の血流増加が認められた(図2)。炎症性サイトカイン(ATP)はOLETFラットでLETOラットに比較し高値で、タダラフィル投与により減少した(図3)。2型糖尿病では前立腺血流の低下とともに前立腺重量の増加が観察され、炎症性サイトカインが増殖因子として作用している可能性が示唆された。PDE-5阻害薬は前立腺血流を増加させ炎症性サイトカインを抑制して前立腺腫大の抑制をもたらすものと考えられた。

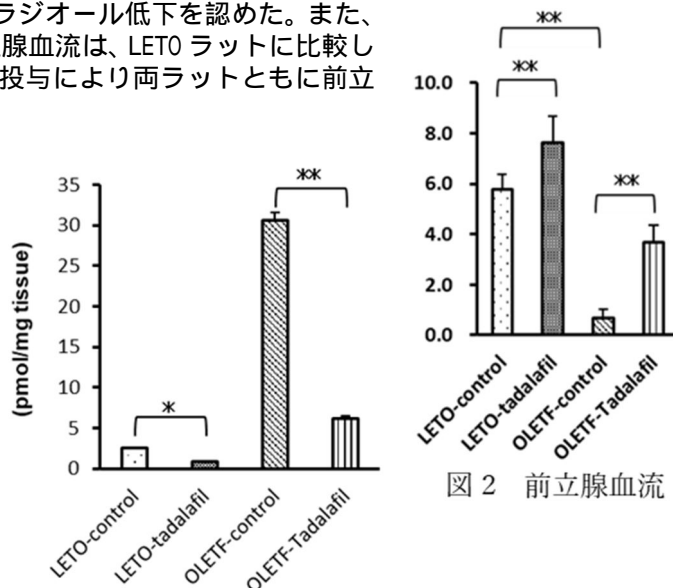


図3 炎症性サイトカイン(ATP)

(2) OLETFラットではタダラフィル投与12週間後(48週齢)に24時間排尿回数が減少した。1回排尿量と24時間排尿量に変化はなかった(図4)。OLETFラットでは膀胱の表面血流量がLETOラットに比べ有意な低下を認めた。タダラフィル12週投与によりその改善を認めた(図5)。

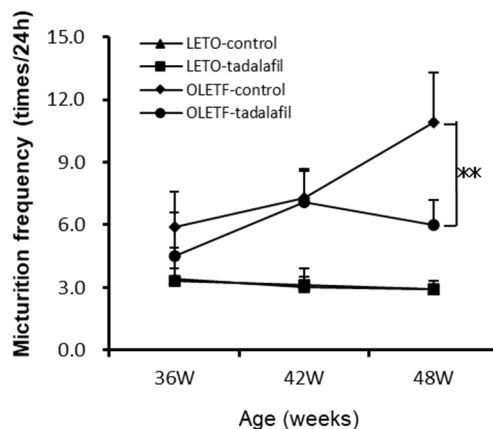


図4 排尿回数

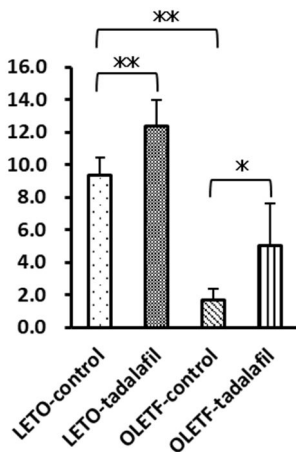


図5 膀胱血流

膀胱伸展刺激による膀胱上皮由来 mediator 放出量はLETOラットに比べOLETFラットでATP放出の増加を認めた。タダラフィル投与によりATP放出の減少、NGFの上昇を認めた。

2型糖尿病モデルラットでは膀胱虚血、ATP放出の増加とともに排尿回数が増加した。タダラフィル投与によりこれらの変化が改善した。これらがタダラフィルによる蓄尿障害改善のメカニズムの1つと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ito H, Wang D, Zha X, Inamura S, Seki M, Taga M, Yokoyama O.	4. 巻 193
2. 論文標題 Castration increases PGE2 release from the bladder epithelium in male rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Life Sci.	6. 最初と最後の頁 252-256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-018-1309-0	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 Seki Masaya, Zha Xin-Min, Inamura So, Taga Minekatsu, Matsuta Yosuke, Aoki Yoshitaka, Ito Hideaki, Yokoyama Osamu	4. 巻 9
2. 論文標題 Role of corticotropin-releasing factor on bladder function in rats with psychological stress	5. 発行年 2019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/s41598-019-46267-9	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Seki M, Zha X-M, Ito H, Aoki Y, Matsuta Y, Taga M, Inamura S, Yokoyama O
2. 発表標題 Role of corticotropin-releasing factor on bladder function in rats with psychological stress
3. 学会等名 EAU2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seki M. , Zha X. , Inamura S. , Aoki Y. , Ito H. , Yokoyama O.
2. 発表標題 Whether psychological stress acts on promoting or suppressing bladder function is related to the rat 's comorbidity; WKY vs SHR
3. 学会等名 EAU2020 (国際学会)
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
--	---------------------------	-----------------------	----