

平成22年3月28日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19791098  
 研究課題名（和文） 男性ホルモンが膀胱機能に及ぼす影響～血管を中心とした検討  
 研究課題名（英文） The effect that a androgen gives to a bladder function.  
 –The examination mainly on the blood vessel.

研究代表者 曲 友弘 (MAGARI TOMOHIRO)  
 群馬大学・医学部・医員  
 研究者番号：90400788

研究成果の概要：去勢（アンドロゲン低下）後急性期で膀胱血流が増加し、膀胱機能においても、酢酸刺激に対する排尿間隔短縮が見られなかった（刺激に対する反応性の低下）。アンドロゲン低下直後は一時的に膀胱血流が増加し、膀胱機能に影響を及ぼしている可能性が示唆された。また長期間経過すると、排尿回数が減少し、1回排尿量が増加する傾向にあり、アンドロゲンが膀胱機能に影響を及ぼしていることが考えられた。しかし、膀胱の血流は変化が見られず、この時期においてはアンドロゲンと膀胱機能において、血流の関与は少ないと考えられた。また組織学的には、幼若時からのアンドロゲン除去にて膀胱・総腸骨動脈では変化が見られないものの大動脈に変性が見られ、アンドロゲンと血管の関連を一部確認できた。

しかし膀胱血流・機能・組織学的変化それぞれの関連性は十分確認できたとは言えず、厳密な再評価を含めて今後さらに検討が必要である。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,400,000	0	2,400,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	270,000	3,570,000

研究分野：泌尿器科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：泌尿器科学、アンドロゲン、膀胱機能、血流

## 1. 研究開始当初の背景

最近の高齢化社会においては、加齢に伴う性ホルモンの変化と様々な下部尿路症状との関係が示唆されてきている。高齢男性は前

立腺肥大症による下部尿路機能障害を呈することが多いが、前立腺肥大症とは関係のない、加齢に伴う下部尿路機能障害も存在している。

男性ホルモンが排尿筋機能に与える影響についての報告は、以前から散見されている。平滑筋にはアンドロゲン受容体が存在することは報告されており、去勢による報告としては、雄ラットで尿道や前立腺の $\alpha_1$ 受容体特に $\alpha_{1A}$ が減少し、ノルアドレナリン刺激による収縮反応も減少 (Homma Y et al: Br J Pharmacol 131: 1434-1460, 2000)、マウスで正常群と去勢後ホルモン補充群よりも膀胱容量は不変、排尿筋量は減少 (Mucignat Caretta: Hormones and Behavior 46: 11, 2004)、去勢後兎では膀胱に分布するムスカリン受容体、尿道に分布する $\alpha_1$ 受容体が減少し、収縮力が低下 (武弓: 日泌尿会誌 84: 330-338, 1993) などがある。その他雄ラットにテストステロン、DHTを投与するとコントロールに比較して排尿回数が増え、膀胱内圧測定では不安定膀胱様の波形が出現 (Yokota T et al: Neurourol Urodyn 16: 388-390, 1997)、ラットでは膀胱を支配する交感神経系の発達および維持にテストステロンが必要 (Keast JR and Saunders J: Neuroscience 85: 543-556, 1998)、雌性マウスへのテストステロン投与で膀胱重量増加、膀胱容量増加、膀胱壁肥厚 (Mucignat Caretta: Hormones and Behavior 46: 11, 2004) などがある。アンドロゲン低下で膀胱収縮力は低下し、補充にて回復するようであるが、まだ報告は一致しておらず、男性ホルモンと下部尿路症状 (特に膀胱) との関係は明らかになっていない。

膀胱の血流と機能障害に関する報告は最近増加している。過活動膀胱 (Over active bladder: OAB) 発症の原因として、加齢に伴う膀胱血流の低下が膀胱平滑筋や上皮に機能的・器質的变化を起し、発症の一因であると考えられている。実際に、高コレステロール血症、両側総腸骨動脈内膜障害ラットは排尿筋過活動を呈することを証明し、動脈硬

化による慢性的な膀胱血流低下は、上記発生メカニズムに關与する可能性があると野宮らが2008年に報告している。

血管とアンドロゲンの関係を検討した報告は散見され、総テストステロン及びbioavailableテストステロン値が腹部大動脈石灰化の程度と相関し、テストステロン低下が動脈硬化の原因 (Hak AE et al: J Clin Endocrinol Metab 87: 3632-3639, 2002)。血管壁にアンドロゲンレセプターが存在し、血管平滑筋細胞の増殖を抑制する。中高年男性におけるテストステロン濃度と血管内皮機能には有意な正の相関が認められ、テストステロンの血管作用は雌雄の違いこそあれエストロゲンの作用と酷似している (秋下雅弘ら: Geriatr Med 43: 215-218, 2005) などの報告がある。

以上のように、男性ホルモン、血管、膀胱機能それぞれ2項目に関しての関連は指摘されているが、全ての関連性については確認されていない。そこで男性ホルモンと膀胱機能との関係について、特に膀胱血流に主眼を置き、膀胱局所、さらに上流の動脈系について検討することとした。

## 2. 研究の目的

現在女性ホルモンに比べて研究が進んでいない男性ホルモンと下部尿路機能障害との関係を、過活動膀胱 (OAB) で注目されている膀胱血流に着目し検討する。男性ホルモン低下時の膀胱血流変化の有無、また膀胱内圧測定時における刺激症状に対する反応の違いなどについて検討する。さらに男性ホルモン低下時の膀胱また膀胱より上流の血管 (腹大動脈、総腸骨動脈、内腸骨動脈) などの組織学的変化の有無や、成熟例と幼若例での違いの有無などについて明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### 1. 性ホルモンによる膀胱血流の変化

4 週齢の幼若雄性ウイスター系ラットと 8 週齢以上の成熟雄性ウイスター系ラットを用いる。去勢後下記のいずれかの方法により膀胱の血流を測定し、アンドロゲン低下による血流変化を検討する。

蛍光マイクロスフェア法: ペントバルビタール (30-40mg/ kg, i. p.) 麻酔下に左頸動脈をカニューレションし、一定量の蛍光マイクロスフェアを動脈内投与後開腹して膀胱を摘出し、秤量する。左大腿動脈もカニューレションし、一定速度で血液を回収し、血液中と膀胱組織中のマイクロスフェアの吸光度を測定し、局所血流量を求める。吸光度は蛍光マイクロプレートリーダー (当敷地内ゲノムリソースセンター備品) にて測定する。膀胱血流量は、膀胱 1g中のマイクロスフェア分の吸光度×リファレンス血液回収率 (ml/min) /リファレンス血液中の全マイクロスフェア分の吸光度で表す (ml/min/g)。

レーザードップラー法: ウレタン (1.5-2g/ kg, i. p.) 麻酔下にラットを開腹し膀胱を露出する。バランスを用いて膀胱の表面に細径の NS型レーザープローブ (アドバンス社: 平成 16 年度科研費で購入) をあてて、レーザードップラー血流計 (ALF21RD、アドバンス社: 平成 16 年度科研費で購入) で膀胱血流を測定する。頂部や前壁を中心として 3 点以上測定し、平均値を測定値とする。膀胱血流量は、ml/min/100gで表す。

#### A. 短期例での検討

8 週齢以上の成熟雄性ウイスター系ラットを使用した。去勢前 (P 群)、去勢 1 日後 (A 群)、去勢 12 週後 (M 群)、M 群のコントロール (C 群) を実験に使用した。

#### B. 長期例での検討

雄性ウイスター系ラットを去勢後 12 週で実験に使用した。4 週齢で去勢した幼若群 (Y 群)、8 週齢で去勢した成熟群 (M 群) とコントロール (C 群) 3 群を使用した。血流測定は蛍光マイクロスフェア法を用いた。

#### 2. 男性ホルモンと膀胱機能、刺激症状に対する反応の検討

アンドロゲン低下により知覚過敏の状態になるかについて検討する。

#### A. 短期例での検討

A 群、M 群、C 群を実験に使用した。ウレタン麻酔後開腹し、ポリエチレンチューブ (PE-50、Becton Dickinson Co. Ltd. USA) を留置して膀胱瘻を作成し、膀胱内圧測定を行った。生食 (NS) は 5ml/h で 1 時間、その後酢酸 (AA) 0.25%濃度の溶液を 5ml/h で 1 時間灌流した。排尿パラメーターは、最大膀胱収縮圧、排尿間隔とした。

#### B. 長期例での検討

膀胱瘻作成 1 週間後にメタボリックゲージ (テクニプラスト社: 平成 19 年度購入) に収容し、無麻酔・無拘束下に膀胱内圧測定を行った。NS は 5ml/h、その後 AA0.25%濃度の溶液を 5ml/h でそれぞれ 1 時間灌流した。前の検討と同様に、Y 群、M 群と C 群 3 群を使用した。排尿パラメーターは最大膀胱収縮圧、排尿間隔、1 回排尿量とした。

#### 3. 性ホルモンによる膀胱、血管の組織学的変化の検討

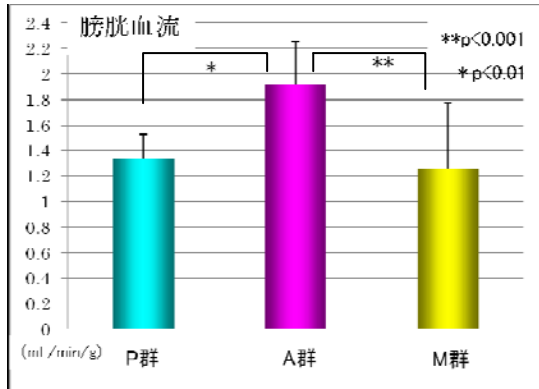
膀胱血流測定後、膀胱を摘出する。粘膜、平滑筋、膠原線維量、血管径の変化などについて検討する。膀胱と同様に上流血管 (腹部大動脈、総腸骨動脈) も摘出し、血管の変化の有無、変化があるならばどの部位かについて検討する。測定時期の違いにより control、去勢 12 週後 (4 週齢と 8 週齢) で比較する。

#### 4. 研究成果

##### 1. 性ホルモンによる膀胱血流の変化

###### A. 短期例での検討

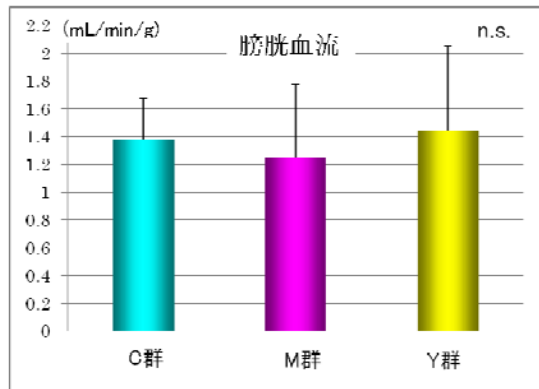
蛍光マイクロスフェア法:P群  $1.34 \pm 0.19$ 、A群、 $1.92 \pm 0.34$ 、M群  $1.25 \pm 0.52$  (mL/min/g) であり、去勢後急性期では、膀胱血流の増加は見られた ( $p < 0.001$ )。



レーザードップラー法:P群  $46.2 \pm 4.7$ 、A群  $66.2 \pm 7.4$ 、M群  $45.6 \pm 2.0$  (mL/min/100g) と、一時的に血流の増加が見られた ( $p < 0.001$ ) が、その後の時期に関しては有意な変化を認めなかった。

###### B. 長期例での検討

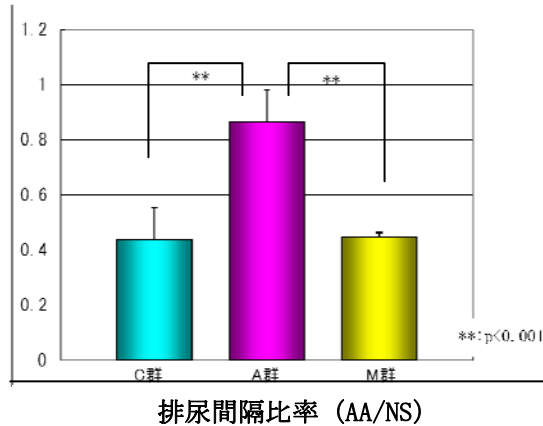
C群  $1.37 \pm 0.30$ 、M群  $1.25 \pm 0.52$ 、Y群  $1.45 \pm 0.61$  (mL/min/g) であり、性ホルモン低下に伴う膀胱血流の変化は見られなかった。また去勢時期による違いも見られなかった。



##### 2. 男性ホルモンと膀胱機能、刺激症状に対する反応に関する検討

###### A. 短期例での検討

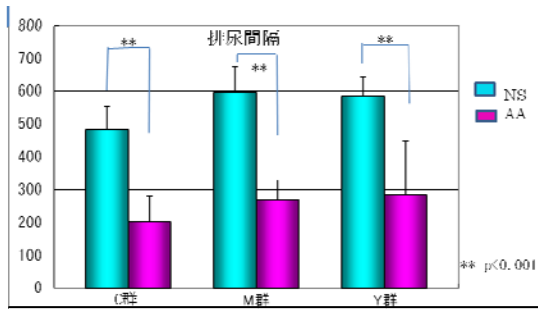
A群とM群、C群を使用した。最大膀胱収縮圧は、NS群、AA群の順にA群 ( $37.06 \pm 4.14$ 、 $37.52 \pm 3.82$ )、M群 ( $40.46 \pm 4.36$ 、 $42.58 \pm 5.63$ )、C群 ( $38.65 \pm 7.37$ 、 $39.19 \pm 1.99$ ) (cmH2O) で、NS群、AA群とも有意差を認めず、また3群間においても有意差は認めなかった。排尿間隔は、AA/NSで表し、A群 ( $0.866 \pm 0.12$ )、M群 ( $0.448 \pm 0.015$ )、C群 ( $0.438 \pm 0.12$ ) で、C群、M群に対してA群で、酢酸灌流時の排尿間隔短縮が有意に小さかった ( $p < 0.001$ )。



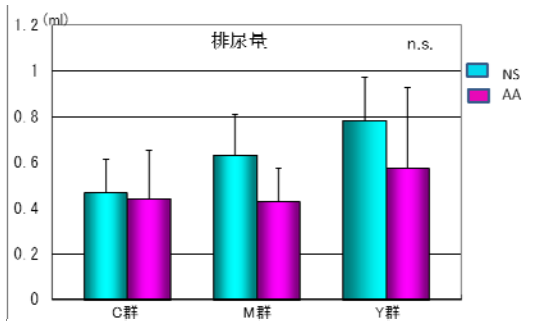
###### B. 長期例での検討

排尿時最大収縮圧は、NS群、AA群の順にC群 ( $38.65 \pm 7.37$ 、 $39.19 \pm 1.99$ )、M群 ( $40.46 \pm 4.36$ 、 $42.58 \pm 5.63$ )、Y群 ( $36.02 \pm 7.15$ 、 $42.03 \pm 3.42$ ) (cmH2O) で、NS、AA群間で有意差を認めなかった。また3群間においても、同様に有意差は見られなかった。

排尿間隔は、C群 ( $482.67 \pm 69.17$ 、 $201.35 \pm 78.43$ )、M群 ( $596.55 \pm 79.70$ 、 $270.90 \pm 58.65$ )、Y群 ( $584.00 \pm 60.18$ 、 $283.63 \pm 163.22$ ) (sec) で、全ての群で酢酸群において有意に短縮した ( $p < 0.001$ )。またC群に対してM、Y群で排尿間隔が延長していたが、有意差は見られなかった。



1 回排尿量は、C 群 (0.467 ± 0.15、0.441 ± 0.21)、M 群 (0.633 ± 0.18、0.427 ± 0.15)、Y 群 (0.783 ± 0.19、0.574 ± 0.35) (mL) で、全ての群で AA 群において減少傾向であったが、有意差は見られなかった。また NS 群の検討で、C 群に対して M、Y 群で排尿量が増加していたが、有意差は見られなかった。



### 3. 性ホルモンによる膀胱、血管の組織学的変化の検討

動脈の検討では、大動脈において Y 群で中膜に筋細胞空胞化が見られた。また、総腸骨動脈や膀胱に関しては、有意な変化は見られなかった。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

曲 友弘、柴田 康博、新井 誠二、 柏木 文蔵、鈴木 和浩 (男性ホルモンの膀胱血流および機能への影響)、第 7 回群馬生殖内分泌研究会、2008.10.3、群馬

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

曲 友弘 (MAGARI TOMOHIRO)

群馬大学・医学部・医員

研究者番号：90400788

#### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

#### (3) 連携研究者

柴田 康博 (SHIBATA YASUHIRO)

群馬大学・医学部・講師

研究者番号：90344936

#### 研究協力者

新井 誠二 (ARAI SEIJI)

群馬大学・大学院医学系研究科・大学院生