

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09673

研究課題名（和文）高血圧に伴う過活動膀胱発症の脳内機序解明・新規治療戦略構築に向けた基盤研究

研究課題名（英文）Elucidation of brain mechanisms of overactive bladder associated with hypertension

研究代表者

清水 翔吾（Shimizu, Shogo）

高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・助教

研究者番号：90721853

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）：高血圧に伴う頻尿・過活動膀胱発症における脳内アンジオテンシン タイプ1（AT1）受容体の関与を、頻尿を呈するモデル動物である自然発症高血圧ラット（SHR）を用いて検討した。その結果、AT1受容体拮抗薬valsartan 投与SHR群は溶媒投与SHR群に比して、排尿間隔（排尿した際の間隔）の延長がみられた。一方、今回用いた用量では最大排尿筋圧（脳から膀胱へ排尿を促す指標）に影響はみられなかった。高血圧に伴う頻尿・過活動膀胱の発症において脳内AT1受容体活性化が関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過活動膀胱/頻尿は患者の生活の質を著しく低下させるにも関わらず、その発症機序は十分に明らかになっていない。本研究により高血圧における過活動膀胱発症は脳の異常が原因の一つであること、脳内AT1受容体が高血圧に伴う過活動膀胱の治療標的になりうることが考えられた。過活動膀胱の罹患者は主に高齢者であることから、高血圧にも罹患し、降圧薬を含む様々な薬物を服用している割合が高い。AT1受容体拮抗薬という実臨床で用いられている特定の降圧薬が、高血圧のみならず過活動膀胱症状を一部緩和することが考えられた。

研究成果の概要（英文）：We investigated whether angiotensin II type 1 (AT1) receptor activation in the brain is involved in the development of frequent urination or overactive bladder associated with hypertension using spontaneously hypertensive rats (SHRs), an animal model of frequent urination. Current data showed that valsartan, an AT1 receptor blocker, prolonged the intercontraction interval (the interval of two voiding contraction) compared to the vehicle treatment. On the other hand, valsartan treatment had no effect on maximum voiding pressure (maximum voiding pressure during micturition). These data suggested that activation of AT1 receptors in the brain may be involved in hypertension-induced frequent urination or overactive bladder.

研究分野：排尿機能学

キーワード：過活動膀胱 高血圧 脳 アンジオテンシン タイプ1受容体

1. 研究開始当初の背景

過活動膀胱は、尿意切迫感や頻尿などの症状により日常生活に多くの負担を与え、患者の生活の質や健康寿命を著しく低下させる。近年、高血圧が過活動膀胱の危険因子として考えられているが、高血圧に伴う過活動膀胱の発症機序は十分に明らかになっていない [1,2]。レニン・アンジオテンシン系は末梢のみならず中枢にも存在し、昇圧、水分調整などの様々な生理反応に関与している。高血圧は心臓や腎臓のみならず、脳が原因でも起きている。脳にあるアストロサイトやニューロンより Ang Ⅱ の前駆物質が産生され、アンジオテンシンⅡ (Ang Ⅱ) は交感神経系の亢進、高血圧を引き起こす [3]。これまで我々は、Ang Ⅱ 脳室内投与が血圧に影響しない低用量でも、脳内 Ang Ⅱ タイプ 1 (AT1) 受容体を介して、排尿反射亢進 (頻尿) を惹起することを動物実験にて明らかにした [4,5]。

過活動膀胱の原因である膀胱充満知覚亢進の発症機序は、脳における求心性(膀胱から脳への尿意) 入力 of 処理障害と膀胱求心性神経活動の異常亢進と考えられている [1]。しかしながら、脳における求心性入力の処理障害、なぜ脳が尿意を感じやすくなり頻尿になる病態生理現象はいまだ未解明な点が多い。我々の上記研究成果により、脳内 Ang Ⅱ は、脳の排尿中枢回路に作用して膀胱からの求心性刺激に対する閾値を低下させ、膀胱充満知覚の亢進を引き起こすことが推測された。つまり、高血圧により過活動膀胱になる原因の一つは脳であり、脳内 Ang Ⅱ・AT1 受容体活性化により、脳が尿意を感じやすくなっていることが考えられた。自然発症高血圧ラット (SHR) は、高血圧、頻尿に加えて、脳内 Ang Ⅱ 量ならびに AT1 受容体の発現増加が報告されている動物モデルである [6-8]。

2. 研究の目的

本研究では高血圧に伴う過活動膀胱発症の機序解明のため、脳内 AT1 受容体に着目し動物実験にて明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

ラットの体重、血圧を無麻酔下で測定した。その後、ウレタン麻酔下 (1.0 g/kg, i.p.) の 18 週齢雄性 SHR または Wistar 系ラット(正常血圧) に対し、膀胱内圧測定 (排尿反射の評価)、血圧測定、静脈内投与用のカテーテルを留置する。そして、薬物投与前後に膀胱内圧測定 (4 mL/h) および血圧測定を行った。さらに、排尿パラメーターの評価として薬物投与前と薬物投与後の排尿間隔 (排尿した際の間隔) と最大排尿筋圧 (排尿した際の最大膀胱内圧) を評価した (n=5-7)。投与薬物としては、溶媒 (3 μ L)、AT1 受容体拮抗薬 [valsartan (3, 10 or 100 nmol)、telmisartan (10, 30 nmol)] を用いた。

4. 研究成果

(1) SHR は Wistar 系ラットと比較し平均血圧が高値であり、薬物投与前の排尿間隔において、有意な短縮が認められた。さらに、ラットを安楽死させ、膀胱を摘出し、体重に対する膀胱重量の割

合を評価したところ、両ラット間に統計学的有意差は認められなかった。以上より、SHR は Wistar 系ラットと比較し、排尿間隔が低値を示し、頻尿を呈することを確認した。

(2) Valsartan 3 nmol 投与 SHR では溶媒投与 SHR に比して、投与後 40-60 分区間にて、排尿間隔の延長がみられた。Valsartan 10 nmol 投与群は溶媒投与群に比して、投与後 20-40 分区間、40-60 分区間にて、排尿間隔の延長がみられた。Valsartan 100 nmol 投与群は溶媒投与群に比して、投与後 20-40 分区間にて排尿間隔の延長がみられた。今回用いた用量では最大排尿筋圧に影響はみられなかった。Telmisartan 脳室内投与においても排尿間隔の延長がみられた。

(3) 一方、Wistar 系ラット (正常血圧) において、valsartan 脳室内投与による排尿パラメーターへの影響はみられなかった。

(4) Valsartan (10 nmol/rat) 静脈投与では、SHR にて血圧の有意な低下はみられたが、排尿間隔に有意な影響はみられなかった。

5. まとめ

これら結果より、高血圧では、内因性の Ang が脳内 AT1 受容体を介して、排尿反射亢進 (頻尿) を惹起することが考えられた。高血圧に伴う頻尿・過活動膀胱発症において、脳内 AT1 受容体が治療標的になりうる可能性が示唆された。

引用文献

- [1] Peyronnet B, Mironska E, Chapple C et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol.* 2019;75(6):988-1000
- [2] 日本排尿機能学会, 日本泌尿器学会編. 過活動膀胱ガイドライン第 3 版
リッチヒルメディカル 2022
- [3] Cosarderelioglu C, Nidadavolu LS, George CJ et al. Brain Renin-Angiotensin System at the Intersect of Physical and Cognitive Frailty. *Front Neurosci.* 2020;14:586314
- [4] Kawamoto B, Shimizu S, Shimizu T et al. Angiotensin II centrally induces frequent detrusor contractility of the bladder by acting on brain angiotensin II type 1 receptors in rats. *Sci Rep.* 2016;6:22213
- [5] Shimizu S, Shimizu T, Nakamura K et al. Angiotensin II, a stress-related neuropeptide in the CNS, facilitates micturition reflex in rats. *Br J Pharmacol.* 2018;175(18):3727-3737
- [6] Saito M, Ohmasa F, Tsounapi P et al. Nicorandil ameliorates hypertension-related bladder dysfunction in the rat. *Neurourol Urodyn.* 2012;31(5):695-701
- [7] Meyer JM, Felten DL, Weyhenmeyer JA et al. Measurement of immunoreactive angiotensin II levels in microdissected brain nuclei from developing spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats. *Exp Neurol.* 1990;107(2):164-169
- [8] Zhou J, Pavel J, Macova M et al. AT1 receptor blockade regulates the local angiotensin II system in cerebral microvessels from spontaneously hypertensive rats. *Stroke.* 2006;37(5):1271-

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Shimizu S, Nagao Y, Kurabayashi A, Shimizu T, Higashi Y, Karashima T, Saito M	4. 巻 922
2. 論文標題 Effects of losartan on bladder dysfunction due to aging-related severe hypertension in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 174911
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejphar.2022.174911	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 Shimizu S, Nagao Y, Kurabayashi A, Shimizu T, Higashi Y, Karashima T, Saito M	4. 巻 283
2. 論文標題 Aging-related severe hypertension induces detrusor underactivity in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sci	6. 最初と最後の頁 119855
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lfs.2021.119855	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 Shimizu S, Nagao Y, Kataoka T, Kamada S, Shimizu T, Higashi Y, Saito M	4. 巻 882
2. 論文標題 Protective effects of tadalafil on prostatic hyperplasia in spontaneously hypertensive rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 173313
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejphar.2020.173313	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 Shimizu S, Nagao Y, Shimizu T, Higashi Y, Karashima T, Saito M	4. 巻 266
2. 論文標題 Therapeutic effects of losartan on prostatic hyperplasia in spontaneously hypertensive rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sci	6. 最初と最後の頁 118924
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lfs.2020.118924	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 Shimizu S, Shimizu T, Nagao Y, Higashi Y, Saito M	4. 巻 38
2. 論文標題 Central angiotensin II type 1 receptor as a therapeutic target against frequent urination.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurourol Urodyn	6. 最初と最後の頁 2112-2120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.24141	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17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 清水翔吾, 長尾佳樹, 倉林睦, 清水孝洋, 東洋一郎, Zou Suo, 齊藤源顕
2. 発表標題 自然発症高血圧ラットの膀胱機能障害に対するロサルタンの効果
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会・第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水翔吾, 清水孝洋, 東洋一郎, 齊藤源顕
2. 発表標題 自然発症高血圧ラットの加齢性変化、排尿筋低活動モデル動物の可能性
3. 学会等名 第29回日本排尿機能学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shimizu S, Nagao Y, Shimizu T, Higashi Y, Aratake T, Zou S, Yamamoto M, Saito M
2. 発表標題 Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan on bladder dysfunctions in aged spontaneously hypertensive rats
3. 学会等名 ICS2021 (International Continence Society 51st Annual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shimizu S, Nagao Y, Zou S, Aratake T, Shimizu T, Higashi Y, Saito M
2. 発表標題 Aging causes detrusor underactivity in spontaneously hypertensive rats.
3. 学会等名 American Urological Association, 115th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水翔吾, 清水孝洋, 東洋一郎, 齊藤源顕
2. 発表標題 膀胱機能障害に対する脳内アンジオテンシン タイプ1受容体を標的とした薬物治療の可能性
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水翔吾, 清水孝洋, 東洋一郎, 齊藤源顕
2. 発表標題 下部尿路機能障害に対するアンジオテンシン タイプ1受容体拮抗薬の効果
3. 学会等名 第28回日本排尿機能学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shimizu S, Nagao Y, Shimizu T, Kataoka T, Kamada S, Okamoto R, Higashi Y, Aratake T, Zou S, Hamada T, Yamamoto M, Saito M
2. 発表標題 Effect of phosphodiesterase type 5 inhibitor tadalafil on prostatic enlargement in spontaneously hypertensive rat
3. 学会等名 ICS2020 (International Continence Society 50th Annual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水翔吾, 長尾佳樹, 片岡環, 鎌田菜穂, 清水孝洋, 東洋一郎, 齊藤源顕
2. 発表標題 自然発症高血圧ラットの前立腺腫大に対するアンジオテンシン タイプ1受容体拮抗薬ロサルタンの効果
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会全国学術集会、第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水翔吾, 清水孝洋, 東洋一郎, 齊藤源顕
2. 発表標題 前立腺虚血と前立腺肥大症
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水翔吾, 長尾佳樹, 清水孝洋, 片岡環, 鎌田菜穂, 東洋一郎, 新武享朗, Zou Suo, 山本雅樹, 齊藤源顕
2. 発表標題 前立腺過形成モデル・自然発症高血圧ラットに対するPDE5阻害薬タダラフィルの効果
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 Shimizu S, Shimizu T, Nagao Y, Kataoka T, Kamada S, Higashi Y, Aratake T, Zou S, Hamada T, Yamamoto M, Saito M
2. 発表標題 Blocking of central angiotensin II type 1 receptors inhibits micturition reflex in rats.
3. 学会等名 ICS2019 (International Continence Society 48th Annual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimizu S, Shimizu T, Nagao Y, Nakamura K, Kataoka T, Kamada S, Higashi Y, Aratake T, Zou S, Hamada T, Ueba Y, Yamamoto M, Saito M
2. 発表標題 Blockade of central angiotensin II type 1 receptors suppresses micturition reflex in rats.
3. 学会等名 American Urological Association, 113th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水翔吾, 清水孝洋, 東洋一郎, 齊藤源顕
2. 発表標題 下部尿路機能障害に対する脳内アンジオテンシンII受容体を標的とした治療の可能性
3. 学会等名 第26回日本排尿機能学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水翔吾, 清水孝洋, 長尾佳樹, 片岡環, 鎌田菜穂, 新武享朗, Zou Suo, 濱田朋弥, 山本雅樹, 東洋一郎, 齊藤源顕
2. 発表標題 ストレス反応性脳内神経伝達物質アンジオテンシン による排尿反射亢進におけるcorticotropin-releasing factor神経系の関与
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 清水翔吾, 齊藤源顕
2. 発表標題 膀胱機能障害に対する脳内アンジオテンシン タイプ1受容体を標的とした治療標的の可能性
3. 学会等名 第14回Basic Urology Research Seminar
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水翔吾
2. 発表標題 脳内アンジオテンシン 受容体を標的とした排尿筋過活動治療薬の基盤構築
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水翔吾
2. 発表標題 排尿を促進する脳内物質の発見と排尿障害に対する新規薬物治療戦略の基盤構築
3. 学会等名 第147回日本薬理学会関東部会（招待講演）
4. 発表年 2023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	齊藤 源頭 (Saito Motoaki) (60273893)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・教授 (16401)	
研究分担者	清水 孝洋 (Shimizu Takahiro) (00363276)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・准教授 (16401)	
研究分担者	東 洋一郎 (Higashi Youichirou) (80380062)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・講師 (16401)	

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