

平成 22 年 5 月 23 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20791116
 研究課題名 (和文) 下部尿路症状と勃起障害の関連についての検討
 研究課題名 (英文) The study of the relationship between lower urinary outlet symptoms/bladder outlet obstruction and erectile dysfunction
 研究代表者
 田中 俊明 (TOSHIAKI TANAKA)
 札幌医科大学・医学部・研究員
 研究者番号：50398327

研究成果の概要 (和文)：

下部尿路症状動物モデルとして、雄性ラットの尿道に部分閉塞させた下部尿路通過障害モデルを作成した。偽手術モデルを対照群として閉塞群と二群間で変化を測定した。測定は両群とも手術後4, 8, 16週後に測定した。閉塞群では、膀胱重量の増加、残尿量の増加、排尿効率の減少が認められ、下部尿路症状が出現していることが4, 8, 16週全ての評価期間が認められた。対照群では、排尿症状には変化が無く、対照群として矛盾しない状態であることが確認された。勃起機能についての評価では、神経刺激による海綿体内圧の測定で行った。4, 8週後の評価では両群とも勃起能に変化がなかった。しかし、16週後の評価では閉塞群が対照群に比較して有意に低下しており勃起能の低下が認められた。以上により、下部尿路閉塞モデルにより勃起能が低下することが確認され、その出現は閉塞作成後16週であった。続いて、勃起障害が発生する原因についての探求を行った。BOO群の勃起能の低下と一致して陰茎海綿体でのeNOSのmRNA発現の低下を認めた。下部尿路症状による勃起障害の機序において、eNOS活性低下による内皮機能障害が一因と推測された。

研究成果の概要 (英文)：

We employed male Sprague-Dawley rats with partial BOO as a LUTS model. Sham-operated animals were used as controls. Voiding and bladder functions of BOO rats were significantly worse than those of sham-operated animals at 4, 8 and 16 weeks after obstruction. Erectile function of BOO rats was significantly decreased compared to sham-operated animals at 16 weeks after obstruction, although it was similar to that of sham-operated animals at 4 and 8 weeks after obstruction. Endothelial nitric oxide synthase mRNA expression was significantly decreased at 16 weeks after obstruction compared to sham-operated animals. We established an animal model for study of the association of LUTS with ED. Endothelial dysfunction induced by impaired eNOS function may be involved in ED following LUTS/BOO.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

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：勃起障害、下部尿路通過障害、下部尿路症状

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎えた現在の日本において、高齢者の生活の質（Quality of life:QOL）を落とすような疾患に対してどのような対応をしていくかはこれからの医療の重要な一部分となる。泌尿器科領域では、尿失禁、排尿障害、勃起不全などがそのような疾患に該当し治療の研究がすすんでいる。その中において、高齢男性の多くで症状が現れるのが、前立腺肥大症ともなう下部尿路症状である。我々の行った本邦におけるcommunity based studyの結果では、40歳代の47%、50歳代の44%、60歳代の52%、70歳代の63%が中等症以上の下部尿路症状を有していた。したがって、この疾患により多くの高齢男性の生活の質が低下していることがわかる。排尿障害の他に、高齢男性の生活の質を落としているものに勃起障害がある。日本における勃起障害の有病率は中等症以上で980万人いると推測され、40歳代20%前後、50歳代40%前後、60歳代60%前後と加齢により有病率が増加している傾向にある。これらの二つの疾患は、加齢により増加していることから単に加齢による影響で両者を合併している患者も多く存在すると考えられてきた。しかし、近年の疫学調査により下部尿路症状が勃起障害の危険因子であるという結果が多く見られるようになってきた。海外の報告では、軽度の下部尿路症状を有する患者が勃起障害を発症する危険度は1.98倍に増加し、中等度の下部尿路症状では3.76倍、重度の下部尿路症状では6.85倍と重症度が上がるにつれ、勃起障害の危険が高まる結果が得られている。

それでは、どのようなメカニズムで下部尿路症状が勃起障害を引き起こしているのだろうか？実は、この問題に関してはいまだ明瞭な回答が得られていない。現時点では、おもに4つのメカニズムが関連しているのではないかと推測されている。しかし、これらは推測の域を脱せず、動物モデルを用いた基礎的実験において下部尿路症状を有するモデルで実際に勃起障害が発症したことは確認されていない。もしも、このような基礎的実験において下部尿路症状を有する動物モデルで勃起障害の発症が確認できれば、そのメカニズムの解明に光明がさすのは間違いない。そして、このメカニズムの研究で下部尿路症状と勃起障害の発症において同様なメカニズムが

関与していることが解明されれば、多くの高齢男性を悩ます二つの疾患に対して、一ヶ所の治療標的に対してアプローチすることにより両者を一度に治療することができる可能性を秘めている。将来的にこのような治療が内服薬により可能になれば、複数の治療薬を内服している患者にとっても一つにまとめることが出来る可能性がある。高齢者にとっては複数の治療薬を内服すること自体が、身体的に負担となってくる場合もあり、ひとつの治療薬で一度に治療できるのであればとても有益になると予想される。また、高齢者社会の日本の問題点である高齢者の医療費に関しても、医療経済的に見れば複数の疾患が一度の診療、ひとつの処方薬で治療可能となれば医療費の抑制につながる事が考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、下部尿路症状が勃起障害をどのような機序で発症させているか（図1）を解明するために下部尿路症状の原因として代表的な下部尿路通過障害ともなう下部尿路症状を動物モデルとして用いて勃起能への影響の検討とその機序についての検討を行った。

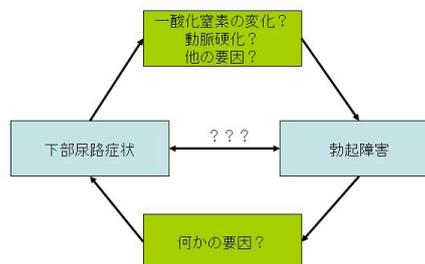


図1 下部尿路症状と勃起障害の関連図

3. 研究の方法

8 週齢雄 Sprague-Dawley 系ラットを用い、下部尿路症状のモデルとして下部尿路通過障害 (Bladder outlet obstruction : BOO) を作成し、同時に sham 手術群を作成した。モデル作成 4、8、および 16 週後に排尿機能評価と勃起能評価を行った。排尿機能評価としては覚醒下膀胱内圧測定、残尿測定を行った。勃起能評価としては海綿体神経電気刺激による海綿体内圧/血圧比 (ICP/AP) の測定を行った。さらに、陰茎海綿体で平滑筋弛緩に影響する因子 (eNOS、Rho-kinase、endothelin 受容体) の mRNA の発現を real-time PCR を用いて評価した。

4. 研究成果

BOO 群では、sham 群と比較して術後 4、8、16 週で膀胱重量の増加、残尿量の増加、排尿効率の減少が認められた (図 2, 3)。勃起能は術後 4、8 週では sham 群と比較して ICP/AP の低下を認めなかったが、術後 16 週では ICP/AP の低下を認めた (図 4)。陰茎海綿体の評価では BOO 群の術後 16 週で eNOS の mRNA 発現の低下を認めた。その他の因子については mRNA 発現に各群で変化を認めなかった (図 5)。

BOO モデルにより、術後 16 週目に勃起能が低下することが認められた。下部尿路症状に伴う勃起障害の一因には BOO が関連しているのではないかと考えられた。本検討は、BOO による勃起能の低下が機能的に証明された初めての動物モデルであり、今後下部尿路症状による勃起障害の機序の解明に近づくことが期待されると考える。BOO の程度と勃起能の程度との関連に関しては今後の研究課題である。

BOO 群の勃起能の低下と一致して陰茎海綿体での eNOS の mRNA 発現の低下を認めた。陰茎海綿体での eNOS は勃起の維持に作用するといわれ、加齢、糖尿病、慢性腎不全などの勃起障害の原因として eNOS を介した海綿体平滑筋の弛緩反応の低下が示唆されている。また、勃起障害は endothelial dysfunction という別名も当てられることがあるように、血管内皮機能と密接にかかわっていることが示唆されている。以上のことより、下部尿路症状による勃起障害の機序においても同様に、eNOS 活性低下による内皮機能障害が一因と推測された。

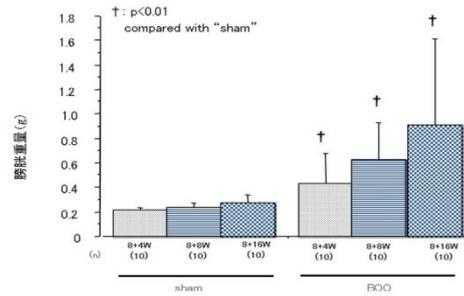


図 1 膀胱重量の結果

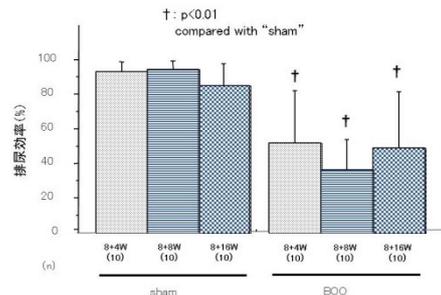


図 2 排尿効率の結果

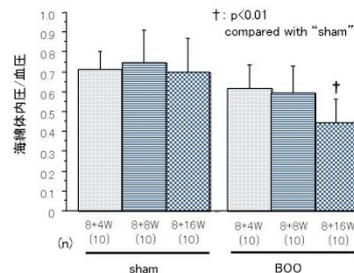


図 3 勃起能測定結果

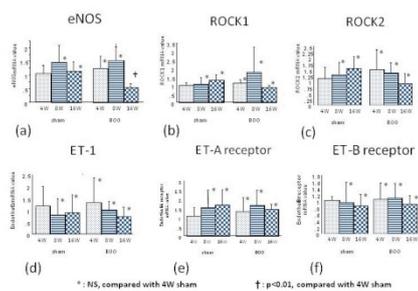


図4 陰茎海綿体の mRNA 発現結果

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)

〔雑誌論文〕(計1件)

小林 皇、加藤隆一、橋本浩平、久末伸一、山下慎一、田中俊明、前田俊浩、福多史昌、舛森直哉、伊藤直樹、広瀬崇興、森満、塚本泰司. **Aging males' symptoms(AMS)スコアの因子分析**. 泌尿器科紀要. 55, 475-478, 2009. (査読あり)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 俊明 (TOSHIAKI TANAKA)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号：50398327

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：