

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09577

研究課題名(和文) 運動が夜間多尿に与える影響とその病態に基づいた治療法の開発

研究課題名(英文) The impact of exercise on nocturnal polyuria and the development of therapeutic strategies based on the pathophysiology

研究代表者

木内 寛 (Kiuchi, Hiroshi)

大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教員

研究者番号：70403053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は夜間多尿のメカニズムの解明と分子メカニズムに基づいた新規治療法の開発をすべく基礎実験を行った。夜間多尿モデルマウスに運動負荷を与えると、安静群と比較して、夜間排尿率が優位に低下していた。運動群で尿中NOxが優位に上昇しており、運動によりNOが上昇することで、夜間排尿率が改善していることがわかった。次にNOを抑制すると運動しても夜間排尿率が改善しないことがわかった。運動による腎RAS系の変化を調べたところ、運動すると腎RAS系の抑制が認められた。以上のことより中強度の運動は腎RAS系を抑制し、NOの発生を増加させることで、夜間多尿を改善させることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

夜間多尿は夜間頻尿全体の約6割を占める原因となっているが、その分子メカニズムはよくわかっておらず、治療法も確立していない。今回、中強度の運動が夜間多尿を軽減することがわかった。その分子メカニズムとしてNOが中心的な役割をしているということもわかった。運動そのものは薬物療法と異なり、大きな副作用もなく手軽に自分で行うことができることを特徴とする。夜間多尿に対する運動療法はすぐにでもできる治療法であり、さらに分子メカニズムをも解明した社会的意義は大きいと考える。今後はさらにこの研究を発展させ、ヒトに対する効果をみることを予定している。

研究成果の概要(英文)：We conducted basic experiments to elucidate the mechanism of nocturnal polyuria and to develop a novel treatment based on the molecular mechanism. We found that the rate of nocturnal polyuria in the exercise group was significantly lower than that in the sedentary group. Urinary NOx was predominantly elevated in the exercise group, indicating that the nocturnal voiding rate was improved by the increase in NO due to exercise. Next, suppression of NO did not improve nocturnal urinary voiding rate after exercise. Exercise-induced changes in the renal RAS system were examined and found that exercise suppressed the renal RAS system. In conclusion, moderate-intensity exercise improves nocturnal polyuria by suppressing the renal RAS system and increasing NO generation

研究分野：泌尿器科

キーワード：夜間多尿

1. 研究開始当初の背景

夜間頻尿は下部尿路症状 (LUTS ; Lower Urinary Tract Symptoms) の中で最も QOL を低下させる症状であり、泌尿器科外来受診の LUTS 関連の主訴で最も多い。さらに夜間頻尿患者はそうでない患者と比較して、循環器系の合併症が多く、骨折率も高く、夜間頻尿を改善させる社会的意義は高い。夜間頻尿患者のうち夜間多尿の割合は多く、75%にのぼる。夜間多尿に対する治療として飲水制限や抗コリン剤、 α 3 アドレナリン受容体作動薬などの薬物治療が行われているが、それらの治療効果は低く、決して満足できるものではない。そもそも「なぜ夜間多尿を来すのか」というメカニズムがほとんどわかっていない。その中で「運動療法」は唯一有効な治療と言える。そこで「運動療法が夜間多尿にもたらす分子的メカニズム」を解明することで、夜間多尿の新たな治療戦略を開拓できると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は「運動療法が夜間多尿にもたらす分子的メカニズムを解明すること」である。今まで夜間多尿動物モデルがなかったために、そのメカニズムに迫ることができなかった。今回、我々が確立した夜間夜尿動物モデルを利用して、夜間多尿のメカニズムの解明と病態に基づく治療の開発を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 運動負荷あり夜間多尿モデルと運動負荷なし夜間多尿モデルの排尿行動の比較

80 週齢 C57BL/6 マウスに塩分負荷を行い、夜間多尿モデルを作成した。モデル作成開始後、2 群に振り分け、一方は自動トレッドミルを用いて 4 週間の運動負荷を与える。もう一方の群は運動負荷なしとする。この 2 群に aVSOP 法で排尿行動の比較を行った。ヒトの夜間多尿かどうかを判断する指標として使用される夜間排尿率 (=夜間尿量/1 日尿量) に対するマウスの指標として、非活動期尿率 (=非活動期尿量/1 日尿量) を使用した。

(2) 一酸化窒素 (NO) の関与

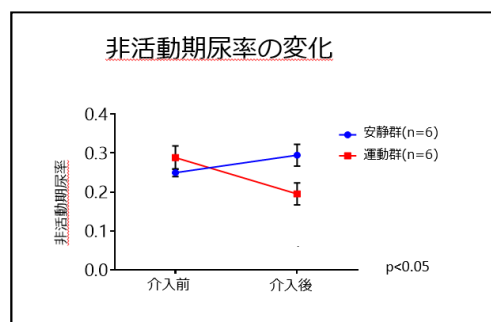
運動群の非活動期尿率の低下に NO が関与しているかどうかについて検討するために、マウスの尿を蓄尿し、NO の安定代謝物質である NOx を測定した。運動群と安静群の比較を行った。次に NO が直接夜間多尿に関与しているかどうかを検討するために、NO の発生を抑制する L-NAME 投与を行い、この条件下で NO の生成がどうなっているのか、非活動期尿率がどうなっているのかについて検討した。

(3) 腎局所 RAS 系の関与

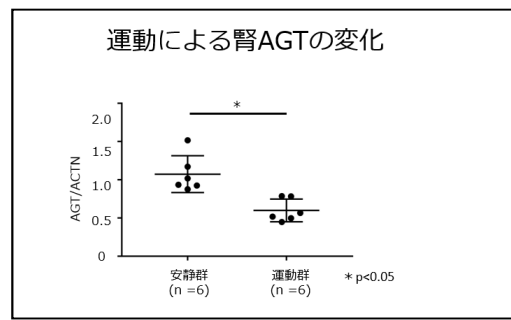
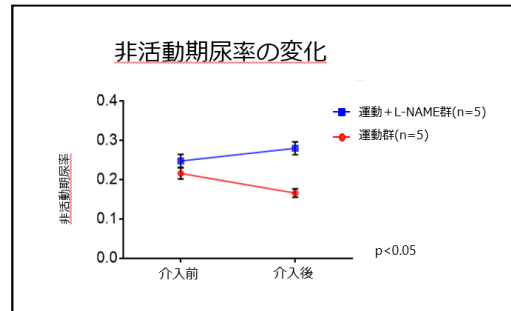
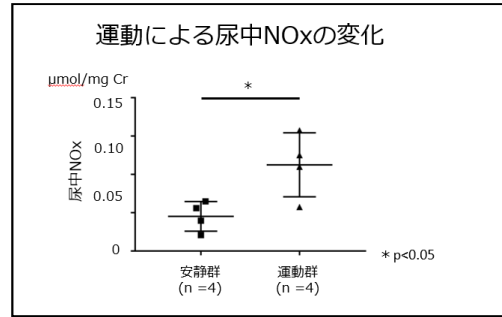
我々は以前の実験で非活動期尿率の低下は腎局所 RAS 系の亢進であることを報告した。今回、運動負荷による非活動期尿率の上昇が腎局所 RAS 系の低下が関与していないかについて検討した。そのためにマウス腎を単離し、アンジオテンシノーゲンを Western blotting にて検討した。

4. 研究成果

- (1) 80 週齢マウスに 2 週間の高塩分食を与えると、非活動期尿率が 22% から 30% へ上昇し、夜間多尿モデルができたことを確認した。次に自動トレッドミルで 2 週間の高強度運動負荷を与えたところ、6 匹中 3 匹が体調不良となり、高強度運動がマウスに対する負荷が高いと考え、中強度の負荷に変更した。中強度負荷を 2 週間与えた運動群は非活動期尿率が 30% から 19% へ低下し、安静群は 25% から 29% と上昇した ($P < 0.05$)。1 日尿量に介入前後で安静群も運動群も変化がなかった ($P = 0.33$)



- (2) 夜間多尿モデル作成後に運動負荷を与えた運動群と負荷を与えなかった安静群の尿中 NOx の変化を検討したところ、安静群と比較して運動群は有意に増加していた ($P < 0.05$)。この NO の上昇が夜間多尿改善に寄与しているかどうかを検討するために、夜間多尿モデルを作成した後に NO の合成阻害剤である N^G-Nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME) を投与しながら運動負荷をかける群と運動負荷だけを与える群について、非活動期尿率の比較を行った。L-NAME を与えた群は運動負荷を与えても非活動期尿率は上昇しなかった ($P < 0.05$)。つまり、非活動期尿率の改善には NO が重要な働きをしていることがわかった。
- (3) 80 週齢マウスに高塩分食を 2 週間与え、さらに 4 週間の運動を与えた運動群と運動を与えなかった安静群を腎アンジオテンシノーゲン (AGT) のタンパク量を比較したところ、運動群は安静群と比較して、腎 AGT の生成量が低下していた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	岡田 紘一 (Okada Koichi) (30845194)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	
研究分担者	関井 洋輔 (Sekii Yosuke) (70824770)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	
研究分担者	稲垣 裕介 (Inagaki Yusuke) (80804400)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	
研究分担者	竹澤 健太郎 (Takezawa Kentaro) (90648015)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	福原 慎一郎 (Fukuhara Shinichiro) (20609870)	大阪大学・大学院医学系研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	野々村 祝夫 (Nonomura Norio) (30263263)	大阪大学・大学院医学系研究科・教授 (14401)	

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