

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16729

研究課題名（和文）低活動膀胱に対する低出力衝撃波およびPDE5阻害薬を用いた新規治療法の開発

研究課題名（英文）Low intensity shockwave and PDE5 inhibitor for underactive bladder

研究代表者

佐藤 琢磨（Sato, Takuma）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：80804856

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：低活動膀胱は排尿筋収縮力/排尿筋収縮時間の減少により尿排泄の効率が低下する膀胱機能障害である。近年、低活動膀胱の原因として慢性的膀胱血流障害が注目されている。本研究はラット低活動膀胱モデル（血流障害による）を治療対象とし、膀胱血流の改善効果が認められているPDE5阻害薬および低出力衝撃波を併用することで、膀胱の血流障害を改善させ、それが低活動膀胱の改善に至るかどうかを解析した。本研究の結果、PDE5阻害薬単独、低出力衝撃波単独、両者併用のいずれにおいてもコントロールに比べて膀胱血流を改善させる効果が示されたが低活動膀胱自体の改善を証明するには至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低活動膀胱は下部尿路症状を有する多くの症例の病態に関連しており、（高度な）排出障害の原因になっていることが推察される。現時点でこの病態を根本的に改善させる治療法は確立していない。今回は、血流障害に起因する低活動膀胱に対する新規治療法（PDE5阻害薬および低出力衝撃波照射）の開発を目指して研究を行った。その結果、上記治療による膀胱血流の改善は認められたが低活動膀胱自体の改善は明らかではなかった。今後は治療効果の安定的な評価が可能となる動物モデルの作製を含め、本病態を改善させる治療法の開発を引き続き行っていく予定である。

研究成果の概要（英文）：Underactive bladder may be associated with severe voiding dysfunction. Decreased blood flow to the bladder can contribute to the pathology. In this study, attempts were made to develop an animal model of underactive bladder. In addition, the animals were treated with PDE5 inhibitor and low-intensity shock wave, which had been shown to improve in blood flow to the bladder. Herein, increase in blood flow to their bladder was observed when they were treated with PDE5 inhibitor alone, low-intensity shock wave exposure alone, and the combinations. However, improvement in underactive bladder was not demonstrated.

研究分野：泌尿器科

キーワード：underactive bladder PDE5 inhibitor shock wave

## 1. 研究開始当初の背景

低活動膀胱は排尿筋収縮力/排尿筋収縮時間の減少により尿排泄の効率が低下する膀胱機能障害であり、下部尿路症状を有する多くの症例の病態に關与することが明らかとなっている。現在、低活動膀胱に対して有効性が証明された治療法は存在せず、低侵襲で効果の高い新規治療法の開発が望まれている。低活動膀胱へ至る原因は様々であるが、近年、そのひとつとして膀胱の慢性血流障害が注目されている。軽度かつ短期間の膀胱血流障害は排尿筋過活動(過活動膀胱)を惹起することが報告されている。一方で、高度かつ長期間の膀胱血流障害は膀胱壁を構成する微細構造の損傷、膀胱平滑筋減少、収縮力低下を引き起こし、低活動膀胱を惹起すると考えられている。膀胱血流障害を改善させる治療法はいくつか知られており、本研究では PDE5 阻害薬および低出力衝撃波に注目した。低出力衝撃波は局所において、血管新生の誘導、炎症の抑制、酸化ストレスの抑制、神経再生の誘導、などの生物学的作用を惹起することが報告されている。また PDE5 阻害薬は膀胱虚血の改善、抗炎症作用、酸化ストレスの抑制、血管内皮細胞の機能改善、などの生物学的作用を呈することが知られている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、膀胱血流障害に起因する低活動膀胱を治療対象とした、PDE5 阻害薬と低出力衝撃波照射の併用による新規治療法の開発である。低活動膀胱の治療法開発を障害する原因のひとつとして適切な実験モデルの作製が困難であることが指摘されている。本研究では治療効果の評価を適切に行うことができる低活動膀胱モデルの作製を目指す。PDE5 阻害薬/低出力衝撃波照射のどちらの治療法も、単独では膀胱血流障害に關連する低活動膀胱への有効性は証明されていない。一方で、低出力衝撃波照射と PDE5 阻害薬は作用メカニズムにおいて共通した点が多く、併用した場合には相加的な治療効果が得られる可能性がある。PDE5 阻害薬はすでに実臨床において多くの使用経験がある。また、低出力衝撃波照射の手技は経腹的超音波検査での膀胱の観察と同様であり(衝撃波ジェネレーターを恥骨上にあて、経皮的に膀胱へ照射する)、泌尿器科医にとって慣れ親しんだ手技である。以上より、PDE5 阻害薬投与と低出力衝撃波照射併用の安全性、有効性が証明されれば臨床への応用は比較的容易であると推察される。

## 3. 研究の方法

### ラット低活動膀胱モデルの作製

16 週の SD ラットを用いる。フォガティーカーテテルを用いて拡張したバルーンで総腸骨および外腸骨動脈の内腔を擦過する。そのタイミングで高脂肪食摂取を開始することにより、腸骨動脈の動脈硬化とそれに引き続く膀胱の血流障害を惹起する。動脈内腔擦過の回数や擦過から高脂肪食継続の期間を最適化することにより治療効果判定が可能な低活動膀胱モデルの作製を目指す。

### ラット低活動膀胱モデルの基礎データの取得

a)膀胱内圧測定(膀胱瘻造設後、排尿間隔、最大排尿収縮筋圧、1 回排尿量、残尿量を測定) b)代謝ゲージを用いた排尿行動の観察(1 回平均排尿量、排尿回数、1 回最大排尿量) c)レーザー血流計を用いた膀胱血流の測定(血圧モニタリングを併用) d)摘出標本の病理組織学的解析、e)膀胱重量測定、酸化ストレスマーカー、炎症性サイトカイン、血管新生關連遺伝子発現レベルの測定

### 治療実験

によるラット低活動膀胱モデルの樹立後に治療実験を行う

1)コントロール(動脈擦過および高脂肪食摂取) 2)PDE5 阻害薬単独群、3)低出力衝撃波単独群、4)両者併用群の 4 群を設定し a-e)についてのデータを取得し解析する。低出力衝撃波照射条件は以前、過活動膀胱モデルの治療に用いた照射条件とする。PDE5 阻害薬の投与方法及び投与量は既存の報告を参考に決定する。

#### 4 . 研究成果

##### ラット過活動膀胱モデルの作製

###### 1.1) 血流障害による過活動膀胱モデル作製

我々が以前報告した条件(腸骨動脈擦過回数、擦過から4週間後に評価)での評価を行ったところ、コントロール(動脈擦過なし、高脂肪食摂取なし)と比較し排尿回数の増加、1回排尿量の低下、膀胱血流の低下を認めた。本手法(腸骨動脈擦過+高脂肪食摂取)を用いることで血流障害に起因する過活動膀胱モデルは再現性をもって作製すること可能であることを確認した。

##### 、ラット低活動膀胱モデルの作製および基礎データの取得

###### 1.2) 血流障害による低活動膀胱モデル作製

1.1)の条件から擦過回数の増加、高脂肪食摂取期間の増加、あるいはその両方を行い、  
の a,b)について解析を行った。低活動膀胱に対する治療介入の評価が可能となる動物モデル(排尿は可能であるが、1回排尿量低下、最大排尿筋圧低下、残尿量増加を呈する)の作製を目指したが、安定して上記の症状を呈するモデルの作製に難渋した。  
の c)についての評価は可能であった。実験モデルはコントロール(動脈擦過なし、高脂肪食摂取なし)と比較し、膀胱血流が低下していることは確認された。

##### 治療実験

安定した実験モデルの作製が困難であったが、  
,c)の血流の評価を行った。暫定的な条件下(腸骨動脈擦過回数および高脂肪食摂取期間)で上記の4群を設定し、治療介入を行ったところコントロール(動脈擦過および高脂肪食摂取)と比較し、PDE5阻害薬投与群、低出力衝撃波照射群、両者併用群で血流改善は認められたものの、有意差には至らなかった。また研究方法  
,a,b)についてはベースラインのモデルの症状が安定しないため各治療群での結果の比較は困難であった。治療効果の解析のためにはその評価が可能な実験モデルの樹立が不可欠であり、今後とも取り組んでいく予定である。

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

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