

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：24405

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19729

研究課題名（和文）内臓感覚能に対する身体運動の効果とその分子機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the effect of physical exercise on visceral sensation and its molecular mechanism

研究代表者

宮井 和政（Miyai, Kazumasa）

大阪公立大学・大学院リハビリテーション学研究科 ・教授

研究者番号：60283933

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：管腔臓器の内臓知覚過敏を伴う過活動膀胱や過敏性腸症候群の症状の改善は喫緊の課題である。膀胱や直腸の内臓知覚の起点となるのは各種刺激に応じた粘膜上皮からのATPの放出であるが、有酸素運動がATP分泌に及ぼす作用は明らかではない。本研究では、有酸素運動負荷と運動により賦活される内因性カンナビノイド経路が膀胱及び直腸からの伸展刺激に応じたATP分泌に及ぼす作用を検討した。中程度強度の運動負荷は運動直後の膀胱、および運動直後とその翌日の直腸からのATP分泌を有意に抑制したが、強い運動負荷は効果に乏しかった。一方、内因性カンナビノイド経路の修飾はATP分泌に影響を与えなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、中程度強度の有酸素運動は、運動直後の膀胱、および運動直後とその翌日における直腸の内臓感覚を緩和させることが示唆された。現在、尿失禁に対する運動療法としては骨盤底筋群を鍛えることのみが着目されているが、本研究は一般的な運動療法でも膀胱のみならず直腸の内臓知覚過敏に有効であり、その運動強度は中程度で十分であることを示した点で意義があると考えられる。運動による内臓感覚抑制に関わる分子機構は今後の検討課題ではあるが、排泄に関わる異常は特に高齢者で問題となるものであり、運動療法が歩行や作業のみならず高齢者の排泄機能リハビリテーションとしても広い効果を有する可能性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：Improving the symptoms of overactive bladder and irritable bowel syndrome, which are associated with visceral hypersensitivity in hollow organs, is an urgent issue. The origin of visceral sensation in the urinary bladder and rectum is the release of ATP from the mucosal epithelium in response to various stimuli. Still, the effect of aerobic exercise on ATP release remains unclear. In this study, we investigated the effects of aerobic exercise and the endocannabinoid pathway, activated by aerobic exercise, on ATP release from the urinary bladder and rectum in response to stretching stimulation. Moderate-intensity exercise significantly suppressed ATP release from the bladder immediately after exercise and from the rectum immediately after exercise and the next day, whereas intense exercise had a weaker effect. Additionally, modification of the endocannabinoid pathway did not affect ATP release.

研究分野：器官生理学・神経科学

キーワード：内臓感覚 管腔臓器 アデノシン三リン酸 有酸素運動 内因性カンナビノイド

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴い増加する過活動膀胱や、ストレスが原因となる過敏性腸症候群では、排泄器官の内臓知覚過敏が生じる。内臓感覚の異常は、生活機能だけでなく、外出を控えさせてしまうことで生活の質(QOL)をも低下させる。さらに、尿意過多に伴う夜間頻尿は生命予後を短縮させることも報告されている。内臓知覚過敏を改善する排泄機能リハビリテーションを確立することは、健康寿命の延伸のためにも喫緊の課題である。運動療法是は様々なリハビリテーションに用いられてはいるが、排泄に関する運動療法的は骨盤底筋群の運動にのみ着目されており、一般的な運動療法的が内臓感覚の緩和に与える影響は未解明である。

排泄器官の内臓感覚は、排泄物の貯留により伸展した膀胱や直腸の上皮から分泌される ATP が内臓感覚神経を興奮させることで生じる。膀胱の内臓感覚神経の興奮性は、内因性カンナビノイド(eCB)の作用で減弱することが知られている。eCB(主にアナンダミド; AEA と 2-アラキドノイルグリセロール; 2-AG)は脳内マリファナ類似物質であるが、末梢組織でも産生されており、その受容体(CB1・CB2)は排泄器官を含む全身に分布している。また、eCBの血中濃度は身体運動負荷によっても上昇することが報告されている。以上のことから、身体運動による eCB の産生増加は、排泄器官上皮からの ATP 分泌を抑制することで、内臓感覚を低下させるのではないかという仮説を立てた。

2. 研究の目的

そこで本研究では、この仮説を検証するため、トレッドミル走行による有酸素運動負荷が膀胱および直腸からの伸展刺激に応じた ATP 分泌に与える作用を解析し、運動強度による違いやその効果持続期間を明らかにすること、有酸素運動により増加することが知られている eCB のシグナル経路が膀胱・直腸からの ATP 分泌の調節に関与するかどうかを明らかにすること、の 2 点を目的とし、排泄器官の内臓知覚過敏を緩和する運動リハビリテーションの樹立に向けた基礎的データを蓄積することを目指した。

3. 研究の方法

有酸素運動負荷

トレッドミル走行装置を用い、以下の 2 種類の強度(中程度および強い強度)の有酸素運動負荷を与えた(30 分間/日)。

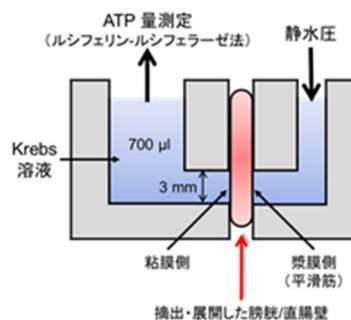
- 1) 中程度強度(最大酸素摂取量 55%相当): 最初の 5 分間で 5 m/分から 8 m/分に加速し、以後 25 分間は 8 m/分に固定
- 2) 強い強度(最大酸素摂取量 85%相当): 最初の 5 分間で 5 m/分から 20 m/分に加速し、以後 25 分間は 20 m/分に固定

また、運動後の伸展刺激に応じた ATP 測定は以下の 2 種類のタイミングで実施した。

- 1) 即時条件: 1 日間単発の運動刺激直後に膀胱及び直腸を摘出
- 2) 長期条件: 3 日間連続の運動刺激翌日に膀胱及び直腸を摘出

伸展刺激に応じた ATP 分泌測定(図 1)

摘出した膀胱および直腸を展開し、ウッシングチャンパーに挟んだ。漿膜側および粘膜側のチャンパーは 95% O₂/5% CO₂ でバブリングした生理的塩類溶液で満たした。生理的な伸展刺激は漿膜側に静水圧(膀胱: 15 cmH₂O; 直腸: 20 mmHg = 27.2 cmH₂O)を与えることにより実施した。伸展刺激は 60 分間与え、20 分後、40 分後、60 分後に粘膜側チャンパー内の生理的塩類溶液に含まれる ATP 量をルシフェリン-ルシフェラーゼ法で計測した。分泌された ATP 量は刺激前の ATP 量を差し引くことで算出した。



【図1. 伸展刺激に応じたATP分泌量測定系】

薬剤投与

eCB 受容体である CB1 阻害薬 (AM251; 10 μM) と CB2 阻害薬 (AM630; 10 μM)、eCB 分解酵素である FAAH 阻害薬 (URB597; 10 μM) と MAGL 阻害薬 (JZL184; 10 μM) および eCB であるアナンダミド (AEA [局所投与]; 100 μM) は、それぞれ伸展刺激開始 30 分前に粘膜側のチャンパーに投与した。また、eCB の全身投与としては、摘出 1 時間前にアナンダミド (AEA) とそのアナログであるメタナンダミド (mAEA) を 25 mg/kg の濃度で腹腔内投与した。それぞれの対照(溶媒)群には、DMSO (AM251、AM630、URB597、JZL184 の溶媒) またはエタノール (AEA、mAEA の溶媒) のみを同様の方法で投与した。

統計解析

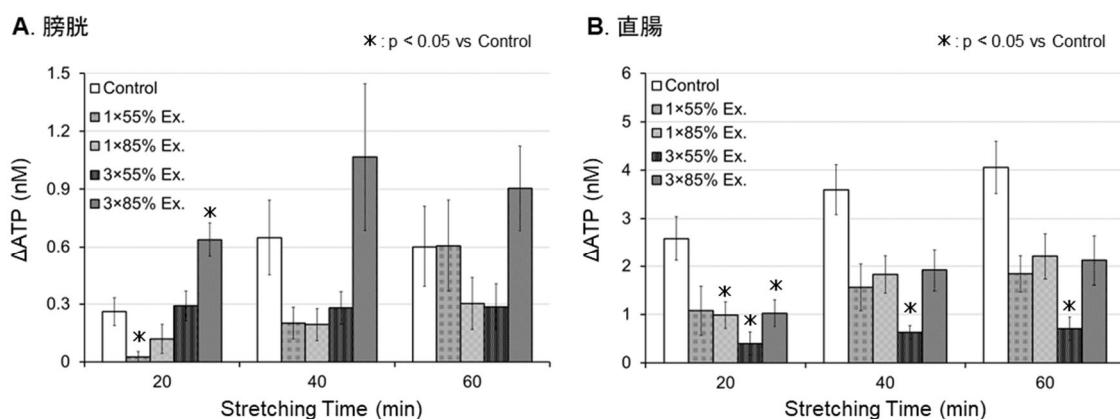
ノンパラメトリック検定法にて群間の統計学的有意差の有無を解析した。2群間の差の解析には **Mann-Whitney U** 検定を、多群間 (3群以上) の差の解析には **Steel** 検定を用い、有意水準は **5%** に設定した。

4. 研究成果

有酸素運動負荷が伸展刺激に応じた **ATP** 分泌に与える作用 (図2)

有酸素運動負荷は、その強度や器官、測定時期によって伸展刺激に応じた **ATP** 分泌に異なる影響を及ぼした。膀胱粘膜からの伸展刺激に応じた **ATP** 分泌は、中程度強度の単発運動負荷直後 (1×55% Ex.) では刺激後 **20** 分で有意に抑制されたが、逆に強い強度の **3** 連続運動負荷翌日 (3×85% Ex.) では刺激後 **20** 分に有意に上昇していた。強い強度の単発運動負荷直後 (1×85% Ex.) と中程度強度の **3** 連続運動負荷翌日 (3×55% Ex.) では有意な影響は認められなかった。膀胱の内臓感覚は中程度強度の運動直後には抑制されるものの、強い強度の運動は逆効果であることが示唆された。

一方、直腸からの **ATP** 分泌では、強い強度の単発運動負荷直後とその翌日、および中程度強度の **3** 連続運動負荷翌日に刺激後 **20** 分で有意な抑制が認められた。中程度強度の **3** 連続運動負荷翌日では、刺激後 **40** 分、**60** 分でも **ATP** 分泌は継続して抑制されていた。直腸の内臓感覚抑制には、中程度強度の運動を継続して実施することが有効であると示唆された。



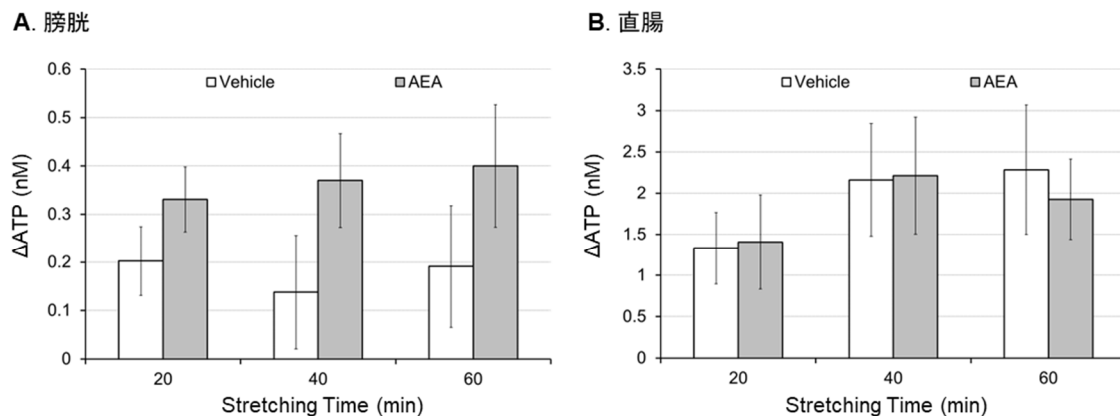
【図2. 伸展刺激に応じたATP分泌に対する有酸素運動の効果】

伸展刺激に応じた **ATP** 分泌における **eCB** シグナル経路の関与 (運動負荷なし条件)

運動負荷を与えない条件のもと、伸展刺激に応じた **ATP** 分泌に **eCB** 受容体 (**CB1**、**CB2**) 阻害薬と **eCB** 分解酵素 (**FAAH**、**MAGL**) 阻害薬の局所投与 (粘膜側チャンパー内投与) が与える影響を検討した。膀胱、直腸のいずれにおいても、全ての阻害薬に有意な効果は認められなかった。安静時の生理的な **ATP** 分泌には **eCB** シグナル経路は関与していないことが示唆された。

伸展刺激に応じた **ATP** 分泌に対するアナンダミド局所投与の影響 (図3)

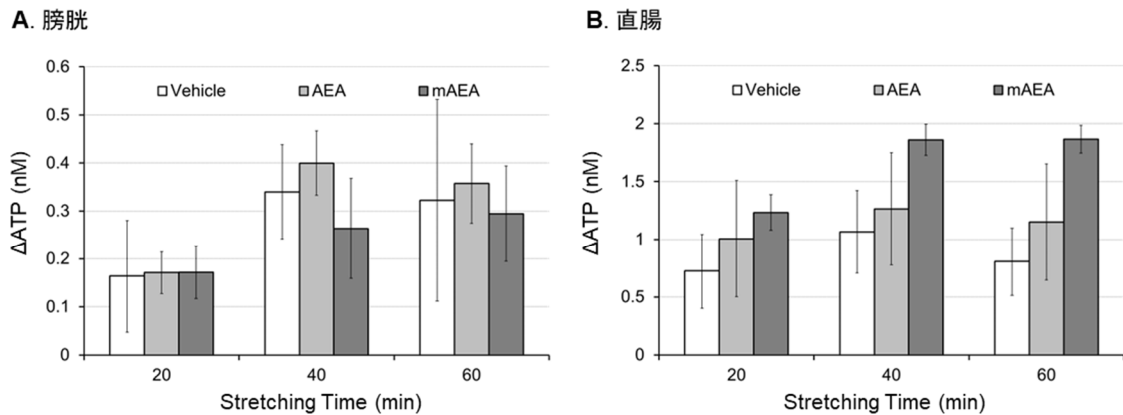
運動負荷を与えない条件のもと、伸展刺激に応じた **ATP** 分泌に **eCB** の1種であるアナンダミド (**AEA**) の局所投与 (粘膜側チャンパー内投与) が与える影響を検討した。**AEA** の局所投与には膀胱・直腸からの伸展刺激に応じた **ATP** 分泌に対する有意な効果は認められなかった。



【図3. 伸展刺激に応じたATP分泌に対するアナンダミド(AEA)局所投与の効果】

伸展刺激に応じた ATP 分泌に対するアナンダミド類の全身投与の影響 (図 4)

運動負荷を与えない条件のもと、伸展刺激に応じた ATP 分泌に eCB の 1 種であるアナンダミド (AEA) とそのアナログであるメタナンダミド (mAEA) の全身投与 (腹腔内投与) が与える影響を検討した。AEA および mAEA の局所投与は、いずれも膀胱および直腸からの伸展刺激に応じた ATP 分泌には有意な効果を示さなかった。



【図4. 伸展刺激に応じたATP分泌に対するアナンダミド類(AEA・mAEA)全身投与の効果】

eCB の 1 種であるアナンダミドはその受容体である CB1 および CB2 のどちらにも結合して賦活できることから、アナンダミドが膀胱・直腸粘膜に局所的に投与しても全身性に投与しても ATP 分泌抑制を引き起こさなかったという実験結果は、末梢性および中枢性の CB1 および CB2 を介したシグナル経路が運動負荷による ATP 分泌効果には関与しないことを示唆している。また、運動の効果は膀胱と直腸で異なっていたことから、運動が内臓感覚を調節するメカニズムは膀胱と直腸で異なることが考えられる。運動による内臓感覚抑制を担うメカニズムは、血流変化も含めて今後の検討課題ではあるが、少なくとも中程度強度の継続した有酸素運動負荷が、日を跨いでも直腸の内臓感覚伝達機構を効果的に抑制したという研究成果は、過敏性腸症候群に代表される直腸の内臓知覚過敏に対する運動療法の可能性を広げたのではないかと考える。

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