

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592431

研究課題名(和文) 骨盤内血流と下部尿路機能障害に関する研究

研究課題名(英文) Pelvic blood flow and lower urinary tract dysfunction

研究代表者

齊藤 源顕 (SAITO, Motoaki)

高知大学・教育研究部医療学系・教授

研究者番号：60273893

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：自然発症高血圧ラット(SHR)は排尿筋過活動と前立腺過形成を有していることを確認した。これらの共通の発症メカニズムとして、骨盤内虚血が原因で膀胱および前立腺組織では酸化ストレスと炎症性サイトカインの産生の亢進が生じる。さらに、TGF- β や bFGF が誘導されると考えられた。ニコランジル、シロドシン、塩酸ファスジルやオルメサルタンは排尿筋過活動と前立腺過形成を抑制した。これらの薬剤の共通のメカニズムとして骨盤内虚血の改善が考えられた。骨盤内虚血の改善により酸化ストレス、炎症性サイトカインの産生、TGF- β や bFGF の誘導が抑制され、膀胱機能不全と前立腺過形成を抑制しているものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：A decreased prostatic blood flow could be one of the risk factors for overactive bladder/ detrusor hyperactivity and benign prostatic hyperplasia/benign prostatic enlargement. The spontaneously hypertensive rat (SHR) shows a chronic pelvic ischemia and detrusor hyperactivity and hyperplastic morphological abnormalities in the ventral prostate. Chronic treatment with nicorandil, silodosin, hydroxyfasudil and olmesartan improved the pelvic blood flow, bladder dysfunction and prostatic hyperplasia in the SHR. These drugs can ameliorate the progression of bladder dysfunction as well as prostatic hyperplasia through an increase in the pelvic blood flow.

研究分野：下部尿路の薬理学

キーワード：骨盤内血流 膀胱 前立腺 前立腺過形成 排尿筋過活動 SHR

1. 研究開始当初の背景

近年、我が国は急速に高齢化社会を迎えており、65歳以上の高齢者では5-15%の人たちに何らかの排尿障害が存在すると報告されている。現在までに生理学的、薬理学的、形態学的に加齢による膀胱機能の変化が解明され臨床応用されてきたが、排尿障害の治療成績に関して必ずしも満足のいく結果が得られておらず、過活動膀胱を含めた排尿障害は患者のQOLを著しく低下させている。我々は膀胱の血流、とりわけ虚血-再灌流が膀胱機能に大きく関与することを報告してきた。臨床的には膀胱の虚血状態は急性、慢性尿閉時や動脈硬化症で見られ、慢性尿閉患者はしばしば過活動膀胱や膀胱収縮力の低下を併発している。動脈硬化の程度と過活動膀胱をはじめとする下部尿路症には、正の相関があると実験的また臨床的に報告されている (Neurourol. Urodyn. 29:1350-4, 2010)。しかし、骨盤内臓器血流の絶対量を測定する事は難しく、国内外を見渡しても「骨盤内血流低下への薬理的介入は、下部尿路症やEDを改善するか?」という疑問についての報告はほとんど見られない。膀胱の血流障害、特に再灌流障害が膀胱機能障害を引き起こすと報告したのは我々のグループが国内外で最初である (Saito M, et al, Life Sci. 62: PL149-PL156, 1998)。以降、膀胱機能障害や精巣機能障害における虚血-再灌流障害とNO、フリーラジカルやアポトーシスとの関係を報告してきた。この一連の研究で申請者である齊藤源頭は2001年日本排尿機能学会賞、2006年鳥取大学科学研究業績表彰(日ノ丸賞)、2010年日本泌尿器科学会学会賞および2011年鳥取大学学長表彰:研究功績賞を受賞している。

2. 研究の目的

前立腺肥大症に引き続き生じる慢性尿閉、高血圧症や動脈硬化の進行により、膀胱の血流が低下し、繰り返す虚血-再灌流で膀胱に線維化などの膀胱組織学的・機能的変化が生じ、また部分的除神経が膀胱機能障害を起こすと考えられている。膀胱組織内では特に末梢神経が虚血-再灌流障害に弱いことが知られており、虚血-再灌流障害による膀胱内の部分的除神経が過活動膀胱の原因と考えられている。しかし、この骨盤内血流低下への薬理的介入による可逆性は不明である。膀胱血流量の測定に関しては、レーザードップラー血流計や顕微鏡下での短時間の相対的観察は報告があるが、他の動物との比較や長期間の薬効を調べるのに必要な血流量の絶対値測定は困難であった。我々は、水素クリアランス法を応用する事で、膀胱および前立腺組織の血流量の再現性のよい絶対値測定に成功した。我々の予備実験でSHRラットは膀胱および前立腺血流量が低下している事、 K_{ATP} チャンネル開口薬であるニコランジルのSHRラットへの連日投与にて、全身血圧に影

響を与えない用量でも、膀胱および前立腺の血流を用量依存的に増加させ頻尿や排尿筋過活動を改善する事を発見した。本研究ではこの予備実験の内容を踏まえ、骨盤内血流を増加させる可能性のある薬を探索し、下部尿路症の改善効果とそのメカニズムを検討する。

3. 研究の方法

雄性12週齢のSHRラットにニコランジル、ファスジルおよびオルメサルタンを6週間連日投与する。コントロールとしてWistar-KyotoではなくWistarラットを用いる (Neurourol. Urodyn. 29:1338-43, 2010)。薬物投与終了時に血圧測定(テイルカフ法)および膀胱と前立腺血流測定(水素クリアランス法)を行い薬物と血圧および骨盤内血流の改善について評価する。膀胱機能はメタボリックケージを用いた排尿動態と膀胱内圧測定(ウレタン麻酔下)および恒温槽を用いた膀胱平滑筋の収縮力の変化で評価する。前立腺については組織学的に過形成が改善されたかを判定する。以上より組織血流と下部尿路機能を総合的に検討し、その改善機序を解明する

4. 研究成果

自然発症高血圧ラット(SHR)は排尿筋過活動と前立腺過形成を示すと共に膀胱および前立腺は慢性虚血を呈していることを確認した。

雄性12週齢のSHRラットに血圧は低下しないが骨盤内血流を増加させる薬剤としてニコランジル(ATP感受性Kチャンネル開口薬)、シロドシン(1Aブロッカー)および塩酸ファスジル(Rhoキナーゼ阻害薬)を、膀胱および前立腺血流と増加させかつ降圧作用のある薬剤としてオルメサルタン(アンギオテンシン受容体遮断薬;ARB)を6週間連日投与した。コントロールとしてWistarラット(膀胱)とWistar-Kyoto(前立腺)を用いた。薬物投与終了時に血圧測定(テイルカフ法)および膀胱と前立腺血流測定(水素クリアランス法)を行い薬物と血圧および骨盤内血流の改善について評価した。膀胱機能はメタボリックケージを用いた排尿動態と膀胱内圧測定(ウレタン麻酔下)および恒温槽を用いた膀胱平滑筋の収縮力の変化で評価した。前立腺については組織学的に過形成が改善されたかを判定した。

これらの共通の発症メカニズムとして、骨盤内虚血が原因でSHRの膀胱および前立腺組織では酸化ストレスと炎症性サイトカインの産生の亢進が生じる。さらに、TGF- α やbFGFが誘導され膀胱機能不全と前立腺過形成が生じると考えられた。

これらの薬剤(ニコランジル、シロドシン、塩酸ファスジルやオルメサルタン)は排尿筋過活動と前立腺過形成を抑制した。これらの薬剤の共通のメカニズムとして骨盤内虚血

の改善が考えられた。骨盤内虚血の改善により酸化ストレス、炎症性サイトカインの産生、TGF- α やbFGFの誘導が抑制され、膀胱機能不全と前立腺過形成を抑制しているものと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計12件)

Shimizu S, Tsounapi P, Honda M, Dimitriadis F, Taniuchi K, Shimizu T, Inoue K, Saito M. Effect of an angiotensin II receptor blocker and a calcium channel blocker on hypertension associated penile dysfunction in a rat model. *Biomed Res.* 2014; 35(3): 215-21. 査読有

Shimizu S, Tsounapi P, Shimizu T, Honda M, Inoue K, Dimitriadis F, Saito M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia/benign prostatic enlargement and erectile dysfunction: are these conditions related to vascular dysfunction? *Int J Urol.* 2014 Sep; 21(9): 856-64. doi: 10.1111/iju.12501. 査読有

Saito M, Tsounapi P, Oikawa R, Shimizu S, Honda M, Sejima T, Kinoshita Y, Tomita S. Prostatic ischemia induces ventral prostatic hyperplasia in the SHR; possible mechanism of development of BPH. *Sci Rep.* 2014 Jan 22; 4: 3822. doi: 10.1038/srep03822. 査読有

Shimizu S, Saito M, Oiwa H, Ohmasa F, Tsounapi P, Oikawa R, Dimitriadis F, Martin DT, Satoh I, Kinoshita Y, Tomita S. Olmesartan ameliorates urinary dysfunction in the spontaneously hypertensive rat via recovering bladder blood flow and decreasing oxidative stress. *Neurourol Urodyn.* 2014 Mar; 33(3): 350-7. doi: 10.1002/nau.22405. 査読有

Saito M, Shimizu S, Ohmasa F, Oikawa R, Tsounapi P, Dimitriadis F, Kinoshita Y, Satoh K. Characterization of silodosin and naftopidil in the treatment of bladder dysfunction in the spontaneously hypertensive rat. *Neurourol Urodyn.* 2013 Apr; 32(4): 393-8. doi: 10.1002/nau.22297. 査読有

Tsounapi P, Saito M, Kitatani K, Dimitriadis F, Ohmasa F, Shimizu S,

Kinoshita Y, Takenaka A, Satoh K. Fasudil improves the endothelial dysfunction in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 2012 Sep 15; 691(1-3): 182-9. doi:10.1016/j.ejphar.2012.07.016. 査読有

Saito M, Ohmasa F, Dimitriadis F, Tsounapi P, Sejima T, Shimizu S, Kinoshita Y, Satoh K. Hydroxyfasudil ameliorates penile dysfunction in the male spontaneously hypertensive rat. *Pharmacol Res.* 2012 Oct; 66(4): 325-31. doi: 10.1016/j.phrs.2012.06.005. 査読有

Tsounapi P, Saito M, Dimitriadis F, Kitatani K, Kinoshita Y, Shomori K, Takenaka A, Satoh K. The role of K ATP channels on ischemia-reperfusion injury in the rat testis. *Life Sci.* 2012 May 15; 90(17-18): 649-56. doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.006. 査読有

Saito M, Ohmasa F, Tsounapi P, Inoue S, Dimitriadis F, Kinoshita Y, Satoh K. Nicorandil ameliorates hypertension-related bladder dysfunction in the rat. *Neurourol Urodyn.* 2012 Jun; 31(5): 695-701. doi: 10.1002/nau.21213. 査読有

Ohmasa F, Saito M, Oiwa H, Tsounapi P, Shomori K, Kitatani K, Dimitriadis F, Kinoshita Y, Satoh K. Pharmacological preconditioning of ATP-sensitive potassium channel openers on acute urinary retention-induced bladder dysfunction in the rat. *BJU Int.* 2012 Sep; 110 (6 Pt B): E245-52. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10965.x. 査読有

Inoue S, Saito M, Takenaka A. Hydroxyfasudil ameliorates bladder dysfunction in male spontaneously hypertensive rats. *Urology.* 2012 May; 79(5):1186.e9-14. doi:10.1016/j.urol.2011.12.032. 査読有

Inoue S, Saito M, Tsounapi P, Dimitriadis F, Ohmasa F, Kinoshita Y, Satoh K, Takenaka A. Effect of silodosin on detrusor overactivity in the male spontaneously hypertensive rat. *BJU Int.* 2012 Jul; 110 (2 Pt 2): E118-24. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10814.x. 査読有

〔学会発表〕(計 23 件)

国際学会

Shimizu S, Tsounapi P, Shimizu T, Higashi Y, Nakamura K, Holmstrom F, Honda M, Inoue K, Saito M: Selective 1A-adrenoceptor blocker silodosin ameliorates ventral prostatic enlargement in the spontaneously hypertensive rat : possible role of the prostatic blood flow. American Urological Association, 110th Annual Meeting, 会期: 5.15-19, 2015. New Orleans Morial Convention Center (New Orleans, LA,USA)

Saito M, Shimizu S, Shimizu T: The effect of an arb, olmesartan on hypertension related corpus cavernosum dysfunction in the spontaneously hypertensive rat. ICS 2014, Rio de Janeiro 会期: 10.20-24, 2014. (Rio de Janeiro, Federative Republic of Brazil)

Saito M, Shimizu S, Tsounapi P, Honda M, Sejima T, Takenaka A, Tomita S: Effect of pharmacological post conditioning on ischemia-reperfusion injury in the rat testis. American Urological Association, 109th Annual Meeting, 会期: 5.16-21, 2014. Orange County Convention Center (Orlando, Florida, USA)

Saito M, Shimizu S, Tsounapi P, Shimizu T, Honda M, Sejima T, Takenaka A, Tomita S: Effect of angiotensin II type 1 receptor blocker, olmesartan on corpus cavernosum damages in the spontaneously hypertensive rat. American Urological Association, 109th Annual Meeting, 会期: 5.16-21, 2014. Orange County Convention Center (Orlando, Florida, USA)

Saito M, Tsounapi P, Oikawa R, Shimizu S, Honda M, Inoue S, Sejima T, Takenaka A, Tomita S: Does pelvic ischemia induce ventral prostatic hyperplasia in the SHR? The 8th Pan-Pacific Continence Society Meeting 会期: 9.26-27, 2013. Busan Exhibition & Convention Center (Busan, Korea)

Saito M, Tsounapi P, Oikawa R, Shimizu S, Honda M, Inoue S, Kinoshita Y, Sejima T, Takenaka A, Tomita S: Prostatic ischemia induces ventral prostatic hyperplasia in the SHR. 43rd Annual Meeting of the International

Continence Society 会期: 8.26-30, 2013. Barcelona International Convention Center (Barcelona, Spain)

Saito M, Shimizu S, Tomita S: The effect of Hydroxyfasudil on penile dysfunction in the male spontaneously hypertensive rat. American Urological Association, 108th Annual Meeting 会期: 5.4-8, 2013. San Diego Convention Center (CA, USA)

Shimizu S, Saito M, Oikawa H, Ohmasa F, Tsounapi P, Oikawa R, Kinoshita Y, Tomita S: Angiotensin II receptor blocker, olmesartan preserves bladder blood flow and oxidative stress, and improves bladder dysfunction in the spontaneously hypertensive rat. American Urological Association, 108th Annual Meeting 会期: 5.4-8, 2013. San Diego Convention Center (CA, USA)

国内学会

Shogo Shimizu, Panagiota Tsounapi, Takahiro Shimizu, Youichiro Higashi, Bunya Kawamoto, Naoto Kobayashi, Katsuya Hikita, Kuniyasu Muraoka, Masashi Honda, Keiji Inoue, Motoaki Saito: The effect of selective 1A-adrenoceptor blocker silodosin on the prostatic enlargement in the spontaneously hypertensive rat. 第 103 回日本泌尿器学会総会 会期: 4.18-21, 2015. 石川県立音楽堂 他(金沢)

Shogo Shimizu, Panagiota Tsounapi, Takahiro Shimizu, Youichiro Higashi, Kumiko Nakamura, Felix Holmstrom, Motoaki Saito: Selective 1A-adrenoceptor blocker silodosin decreases the prostatic growth in the spontaneously hypertensive rat. 第 88 回日本薬理学会年会 会期: 3.18-20, 2015. 名古屋国際会議場(名古屋)

清水翔吾, 清水孝洋, 谷内恵介, 東洋一郎, 中村久美子, Holmstrom Felix, 齊藤源頭: 前立腺肥大症に対する 1 受容体遮断薬シロドシンの前立腺血流を介した抑制効果. 第 67 回日本薬理学会西南部会 会期: 11.23, 2014. 産業医科大学(北九州)

齊藤源頭: 1 遮断薬の蓄尿症状改善メカニズムを探る. 第 66 回西日本泌尿器科学会総会 会期: 11.6-8, 2014. 倉敷市芸文館・倉敷アイビースクエア(倉敷)

齊藤源顕: 下部尿路症(LUTS)・前立腺肥大(BPH)・EDと血管機能障害. 第64回日本泌尿器科学会中部総会 会期: 10.17-19, 2014. アクトシティ浜松コンgresセンター(浜松)

清水翔吾, Tsounapi Panagiota, 清水孝洋, 谷内恵介, 本田正史, 井上啓史, 武中篤, 齊藤源顕: 1 受容体遮断薬シロドシンによる前立腺血流量改善を介した前立腺肥大の抑制効果. 第21回日本排尿機能学会 会期: 9.17-20, 2014. 岡山コンベンションセンター(岡山)

齊藤源顕: 高血圧とLUTS, BPHとED; 実験動物から学んだこと. 第21回日本排尿機能学会 会期: 9.17-20, 2014. 岡山コンベンションセンター(岡山)

齊藤源顕: EDと下部尿路症(LUTS)・前立腺肥大: SHRの血流に着目して. 日本性機能学会第25回学術総会 会期: 9.4-6, 2014. アエル(仙台市情報・産業プラザ)(仙台)

齊藤源顕: ニコランジルの高血圧に関連した過活動膀胱に対する改善効果. 第87回日本薬理学会年会 会期: 3.19-21, 2014. 東北大学百周年記念会館川内萩ホール・仙台国際センター(仙台)

清水翔吾, Tsounapi Panagiota, 清水孝洋, 川本文弥, 小林直人, 引田克弥, 村岡邦康, 本田正史, 武中篤, 富田修平, 齊藤源顕: 高血圧による陰茎機能障害に対するアンギオテンシン II 受容体遮断薬オルメサルタンの効果. 第24回日本性機能学会東部総会 会期: 2.22, 2014. TKP品川カンファレンスセンターANNEX(東京)

清水翔吾, Tsounapi Panagiota, 老川諒, 井口道代, 川本文弥, 井上誠也, 小林直人, 村岡邦康, 本田正史, 武中篤, 富田修平, 齊藤源顕: 前立腺肥大発症のメカニズム: 血流量低下と酸化ストレス・シグナルによる分子機構. 第20回日本排尿機能学会大会 会期: 9.18-21, 2013. 静岡県コンベンションアーツセンター グランシップ(静岡)

Shimizu S, Tsounapi P, Iguchi M, Kawamoto B, Inoue S, Kobayashi N, Muraoka K, Honda M, Takenaka A, Tomita S, Saito M: Selective alpha(1D)-adrenoceptor antagonist, naftopidil improves urinary frequency in the light-cycle due to inhibition

of urine production in the spontaneously hypertensive rat. 第20回日本排尿機能学会大会 会期: 9.18-21, 2013. 静岡県コンベンションアーツセンター グランシップ(静岡)

清水翔吾, 齊藤源顕, 大岩晴矩, 大政史弥, ツナピ パナイオタ, 老川諒, 木下ゆか子, 富田修平: アンギオテンシン受容体遮断薬オルメサルタンの膀胱血流と血圧を介した排尿障害改善効果. 第101回日本泌尿器科学会総会 会期: 4.25-28, 2013. さっぽろ芸術文化の館(札幌)

Oikawa R, Shimizu S, Tsounapi P, Kinoshita Y, Tomita S, Satoh K, Saito M: Testicular postconditioning protection via the activation of mitochondrial K_{ATP} channel. 第86回日本薬理学会年会 会期: 3.21-23, 2013. 福岡国際会議場(福岡)

Shimizu S, Saito M, Oiwa H, Ohmasa F, Tsounapi P, Oikawa R, Kinoshita Y, Satoh K, Tomita S: Angiotensin 2 receptor blocker, olmesartan ameliorates the urinary dysfunction in the spontaneously hypertensive rat via recovery of bladder blood flow and decreasing blood pressure. 第86回日本薬理学会年会 会期: 3.21-23, 2013. 福岡国際会議場(福岡)

Saito M, Shimizu S, Tsounapi P, Oikawa R, Kinoshita Y, Satoh K, Tomita S: Effects of hydroxyfasudil on penile dysfunction in the male spontaneously hypertensive rat. 第86回日本薬理学会年会. 会期: 3.21-23, 2013. 福岡国際会議場(福岡)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.kochi-ms.ac.jp/~ff_phrmc/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齊藤源顕 (SAITO, Motoaki)

高知大学・教育研究部医療学系・教授
研究者番号: 60273893

(2) 研究分担者

木下ゆか子 (KINOSHITA, Yukako)

鳥取大学・医学部・助教
研究者番号: 50032214

(H24-H25)