膀胱求心性神経の薬理的機能解析

相澤 直樹

要約：膀胱は下部尿路において重要な臓器であり、蓄尿と排尿という相反する重要な役割を担っている。これらに機能障害が生じると患者のQOLは著しく害される。蓄尿機能障害の体表的疾患として、尿意切迫感を主訴とする過活動膀胱や、尿意切迫感および膀胱痛を主訴とする間質性膀胱炎（ハンナ型は2015年に指定難病）が挙げられる。また、主として排尿機能障害を呈する前立腺肥大症においては、約半数以上の患者が過活動膀胱症状を有することが報告され、膀胱出口部部分閉塞による二次的な蓄尿機能障害の存在も示唆されている。蓄尿機能障害の病態はいずれも膀胱知覚の異常亢進が考えられ、我々はこれまで、げっ歯類を用いて膀胱伸展に応答する求心性神経活動の機能解析を行い、各種薬剤の薬理特性の評価や、病態モデルを用いた膀胱知覚の変化を生理学的に検討してきた。その結果、既に過活動膀胱や前立腺肥大症の治療薬として上市されている薬剤や、今後、治療薬候補となり得る薬剤の多くが膀胱知覚に作用することを明らかにしてきた。また、前立腺肥大症のモデル動物である膀胱出口部部分閉塞のラットモデルを検討した結果、筋原性由来の膀胱微小収縮の増大に伴って、膀胱求心性神経の活動が間歇的に増減していることを見出し、前立腺肥大症に伴う過活動膀胱における尿意切迫感の発生機序解明に寄与する可能性を示した。

1. 蓄尿機能障害と排尿機能障害

下部尿路における生理学的役割は主に蓄尿と排尿であり、これは末梢神経と脊髄および脳を含む中枢神経系の密接な連携の下に制御されている。病気や加齢等の様々な影響により、これらの機能が障害され、日常生活に支障が現れる症状を蓄尿症状（昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁等）、排尿症状（尿勢低下、

排尿遅延、腹圧排尿等）と呼び、また、排尿後にみられる症状を排尿後症状（残尿感、排尿後尿滴下等）と呼ぶ。これらの症状は総称して下部尿路症状と呼ばれ、いずれも患者の生活の質（quality of life: QOL）を著しく害する。蓄尿機能障害の体表的疾患として、尿意切迫感（抑えきれない激しい尿意）を主訴とする過活動膀胱（overactive bladder: OAB）が2002年に定義され(1)、抗コリン薬やアドレナリンβ3作動薬が薬物治療として用いられている。その他の疾患としては、尿意切迫感および膀胱痛を主訴とする間質性膀胱炎（interstitial cystitis: IC）が挙げられ、この内、ハンナ型ICは2015年に本邦において指定難病となったが(2)、ICの定義および治療法は未だ確立されていない。他方、主として排尿機能障害を呈する疾患として前立腺肥大症（benign prostatic hyperplasia: BPH）が挙げられるが、この疾患においては、約半数以上の患者が過活動膀胱症状を有すること(3)、さらには患者のQOLに最も影響を与えるのは蓄尿症状であることが報告されている(4)。これには、BPHでの下部尿路閉塞（膀胱出口部部分閉塞、bladder outlet obstruction: BOO）による二次的な膀胱の蓄尿機能障害が示唆され、複雑な病態が推察されている。これらの蓄尿機能障害の代表的な症状（病態）である尿意切迫感や膀胱痛は、いずれも膀胱知覚の異常亢進と考えることができる。

2. 膀胱知覚と薬理的検討

膀胱知覚の求心性信号は、骨盤神経の知覚枝を経由して、仙髄後角に到達する。この知覚枝の神経線維は、膀胱の平滑筋層に主に分布する太く有髄のAδ線維と、平滑筋層から粘膜層まで広く分布する細く無髄のC線維の二種類である。ネコを用いた実験結果では、Aδ線維が通常の尿充満に伴う知覚の役割を果たし、膀胱壁

表 1 膀胱伸展受容一次求心性神経線維 (A δ および C 線維) におよぼす各種薬剤の効果

drugs	A δ -fiber	C-fiber	references
β 3-AR agonists	↓ (related to bladder microcontractions)	↓ (at high dose)	Eur Urol 2012;62:1165-73. Neurourol Urodyn 2010;29:771-6.
Anticholinergics	→	↓ (capsaicin-sensitive)	J Urol 2015;193:1423-32.
α 1A, D-AR antagonists	↓	→	BJU Int. 2016;117:993-1001.
PDE5 inhibitors	↓	↓	BJU Int 2012;110:E259-66. Low Urin Tract Symptoms 2017;9:57-61.
L-arginine	↓	↓	Eur Urol 2011;59:264-71
FAAH inhibitor	↓	↓	J Urol 2014;192:956-63. BJU int. 2016;117:821-8.
Kv7 opener	↓	↓	Neurourol Urodyn 2017;36:280-5.
TRPM8 antagonists	→	↓	Neurourol Urodyn. 2018;37:1633-40. Life Sci. 2019 in press.
PGE2	→	↑	BJU int. 2016;117:821-8. Neurourol Urodyn 2010;29:771-6.
Acetic acid	→	↑	Life Sci. 2019 in press.
TRPV4 agonist ATP	→	↑ (capsaicin-insensitive)	Neurourol Urodyn 2012;31:148-55. Neurourol Urodyn 2011;30:163-8.
Capsaicin	→	↑ (1/3 ratio)	Neurourol Urodyn 2011;30:163-8.
Acrolein	↑	↑	Eur Urol 2011;59:264-71 BJU Int 2012;110:E259-66.

→ : no influence (no change), ↓ : inhibition, ↑ : activation, AR : adrenoceptor, FAAH : fatty acid amide hydrolase, Kv4 : voltage-gated potassium channels, PDE : phosphodiesterase, PG : prostaglandin, TRPM8 : transient receptor potential melastatin 8, TRPV4 : transient receptor potential vanilloid 4.

の受動的な伸展および能動的な収縮に応答する機械受容器として働く一方で、C 線維は通常の尿充満に伴う信号は伝えず、膀胱内の刺激物質や炎症を感知する侵害受容器として働いていると言われ、その特徴からサイレント C 線維と呼ばれてきた(5)。他方、動物実験において広く用いられるラットにおいては、C 線維も A δ 線維と同様に膀胱伸展に伴って神経活動が増大し、見かけ上両者を区別することは出来ず、そのため伝導速度の違いで区別する方法が用いられている(6-10)。我々の講座では、in vivo でラット単一神経線維における膀胱伸展受容一次求心性神経活動を測定する実験系を確立し、伝導速度の違いから A δ および C 線維を分けて分類し、これらの求心性神経活動における薬理学的探索研究を主として行ってきた(表 1)。

その結果、既に OAB 治療薬として用いられている β 3 アドレナリン受容体作動薬や抗コリン薬、BPH に伴う排尿障害改善薬として用いられている α 1A,D アドレナリン受容体拮抗薬やホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬は、A δ または C 線維、あるいは両者の神経線維の活動性を抑制することが示された。加えて、今後、蓄尿機能障害における治療候補薬と成り得る薬剤 (NO 基質 : L-arginine, 内因性カンナビノイド分解酵素阻害薬 : FAAH inhibitor, 電位依存型 K チャ

ネル開口薬 : Kv7 opener, 温度感受性チャネル拮抗薬 : TRPM8 antagonist) においても、求心性神経線維の活動性に対し抑制作用を有することが示された。

他方、各種化学刺激物質 (プロスタグランジン E2, 酢酸, カプサイシン等) を膀胱内に注入すると頻尿が誘発されることから、これらは膀胱知覚を亢進する可能性があることが、多くの論文によって既に示されていたが、直接的な証拠に乏しかった。我々の実験系を用いた結果、検討した化学刺激物質の多くは、主に C 線維の活動性を選択的に亢進することが明らかとなった。これは、ネコでの実験結果で報告されていた侵害受容器としての C 線維の役割が、ラットにおいても同様である可能性を示唆するものである。

3. 病態モデルを用いた薬理・生理学的検討

我々の膀胱求心性神経活動の実験系を用いた上記のような薬理学的検討は、各種薬剤が膀胱知覚に作用することを示す直接的な証拠となり得る重要な所見であると考えられるが、一方で、主として単回投与を用いた急性実験であり、実際の病態や薬物治療に即した結果と結びつけるには、慢性実験が不可欠である。

特に我々が注目している興味深い病態として、膀胱平滑筋の微小収縮 (microcontraction) と膀胱知覚の異

常亢進の関連性が挙げられる。ヒト膀胱を用いた検討において、特発性排尿筋過活動患者の摘出膀胱では、排尿筋細胞の興奮性が亢進し、同期して収縮しやすくなることが示されている(11)。また、特殊な膀胱カテーテルを用いて行った別の研究においては、OAB患者では明らかな排尿筋圧の上昇がなくとも、尿意切迫感の出現に同期して膀胱局所での微小運動（微小収縮）の増強が観察されることが報告されている(12)。これらの知見は、特に尿意切迫感発現の要因の一つに、筋原性膀胱微小収縮による膀胱知覚伝達の亢進が存在している可能性を示唆している。このような知見から、我々は慢性モデル動物を用いることで、その機序解明を目指し検討を行った。

BPHを想定したBOOモデルラットは、膀胱出口（尿道）部分を糸等で結紮し狭くすることでラットが排尿困難をきたす病態モデルである(13)。これにより、二次的に膀胱過伸展が生じ、蓄尿および排尿機能障害を誘発し、病態の一部に筋原性の膀胱微小収縮を認めることが報告されている(14)。我々も雄性BOOモデルラットを作成し、膀胱微小収縮および膀胱求心性神経活動を同時に測定し検討を行った(15)。その結果、BOOモデルラットにおいては求心性神経のC線維の活動性は不変であったのに対し、Aδ線維の活動性は低下していた。BOO病態下においては、膀胱過伸展により膀胱内の血管が圧迫され虚血になることが知られており(16)、この影響により有髄神経であるAδ線維自体が障害を受け部分除神経の状態を呈している可能性が示唆された(17, 18)。加えて、BOOモデルラットでは、筋原性由来の膀胱微小収縮が有意に増強しており、興味深いことに、Aδ線維およびC線維の両神経活動は、微小収縮の特に上昇期に同期して、間歇的に増大していた(15)。我々は以前に、健常ラットにおいては膀胱微小収縮がAδ線維の活動性と関連していることを見出しているが(19)、BOOモデルラットにおいては、増強した膀胱微小収縮に同期して、Aδ線維とC線維の両者の活動性が間歇的に増大することを新たに見出した。

我々は更に、この雄性BOOモデルラットに、BPHに伴う排尿障害治療薬として上市されているα1Aアドレナリン受容体拮抗薬シロドシンおよび、PDE5阻害薬タダラフィルを慢性投与した検討を行っている。その結果、両薬剤は膀胱微小収縮に影響を与えず、微小収縮と同期して間歇的に増大する求心性神経活動を抑制していた(20, 21)。我々の以前の検討では、健常ラットにおいても両薬剤が求心性神経活動を抑制することを見出しており(22, 23)、これらの結果は、膀胱伸展に

伴う求心性神経活動において、両薬剤が直接的に作用する可能性を示唆している。他方、その他の作用機序についても、興味深い基礎的検討が別の研究施設からなされている。特に、BOOの病態における虚血によって生じた膀胱機能障害に対して、両薬剤が虚血を緩和し、それにより膀胱機能障害を軽減できる可能性が報告されている(24, 25)。このような膀胱機能障害の改善の結果、二次的に神経（求心性神経含む）の活動性に作用した可能性も考えられ、今後の詳細な検討が必要である。

BOOモデルラットを用いた我々の研究結果は、下部尿路閉塞に伴う過活動膀胱における尿意切迫感の発生機序解明および、既存治療薬の新規作用機序解明の糸口になるものと考えている。

4. おわりに

ラット膀胱伸展受容一次求心性神経活動を用いた我々の検討においては、各種薬剤が膀胱知覚に作用する可能性を示し、病態においては、特に尿意切迫感の発生機序解明に繋がる知見を得た。過活動膀胱や間質性膀胱炎に代表される膀胱蓄尿機能障害の病態解明と治療薬の開発には、更なる膀胱知覚受容のメカニズムと各種病態におけるその変化についての知見の集積が不可欠であり、今後も基礎的検討を含め更なる研究が期待される。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Abrams P, et al. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:167-178.
- 2) Homma Y, et al. *Int J Urol.* 2016;23:542-549.
- 3) Aikawa K, et al. *BJU Int.* 2012;110:408-412.
- 4) Irwin DE, et al. *Eur Urol.* 2006;50:1306-1314; discussion 14-5.
- 5) Habler HJ, et al. *J Physiol.* 1990;425:545-562.
- 6) Shea VK, et al. *J Neurophysiol.* 2000;84:1924-1933.
- 7) Jiang W, et al. *J Aut Nerv Syst.* 1996;58:181-231.
- 8) Morrison J. *Exp Physiol.* 1999;84:131-136.
- 9) Morrison J, et al. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1999;201:73-75.
- 10) Vera PL, et al. *Brain Res.* 1990;520:83-89.
- 11) Brading AF. *Urology.* 1997;50:57-67; discussion 8-73.
- 12) Drake MJ, et al. *BJU Int.* 2005;95:1002-1005.
- 13) Andersson KE, et al. *Neurourol Urodyn.* 2011;30:636-646.
- 14) Igawa Y, et al. *J Urol.* 1994;151:244-249.
- 15) Aizawa N, et al. *Sci Rep.* 2017;7:7646.
- 16) Mitterberger M, et al. *BJU Int.* 2007;99:831-835.
- 17) Dahlin LB, et al. *Acta Physiol Scand.* 1989;136:97-105.
- 18) Azadzi KM, et al. *J Urol.* 2011;186:2115-2122.
- 19) Aizawa N, et al. *Eur Urol.* 2012;62:1165-1173.
- 20) Aizawa N, et al. *Neurourol Urodyn.* 2018;37:1897-1903.
- 21) Aizawa N, et al. *Neurourol Urodyn.* 2017;36:S330-S332.
- 22) Aizawa N, et al. *BJU Int.* 2016;117:993-1001.
- 23) Minagawa T, et al. *BJU Int.* 2012;110:E259-E266.
- 24) Goi Y, et al. *Eur J Pharmacol.* 2015;764:489-496.
- 25) Kawai Y, et al. *Neurourol Urodyn.* 2016;35:444-449.

著者プロフィール

相澤 直樹 (あいざわ なおき)

獨協医科大学 医学部 薬理学講座, 助教, 博士 (医学).

◇ 2003 年北陸大学薬学部衛生薬学科卒業, '05 年北陸大学大学院薬学研究科修了 (修士 (薬学) 取得), '08 年信州大学大学院医学系研究科修了 (博士 (医学) 取得), '08 年~'10 年ベルギー・アントワープ大学医学部泌尿器科博士研究生, '10 年東京大学大学院医学系研究科コンチネンス医学講座特任助教, '11 年ベルギー・アントワープ大学, Doctor of Medical Sciences (Ph.D.) 取得, '17 年東京大学大学院医学系研究科コンチネンス医学講座特任講師, '19 年獨協医科大学医学部薬理学講座助教 (現職). ◇研究テーマ: 下部尿路の薬理学的・生理学的機能解析. ◇趣味: 旅行.

Afferent nerve activity in relation to bladder sensation

Naoki Aizawa

Department of Continence Medicine, The University of Tokyo Graduate School of Medicine

Present address: Department of Pharmacology and Toxicology, Dokkyo Medical University School of Medicine

Abstract. Bladder afferent nerves are composed by myelinated A δ - and unmyelinated C-fibers. During the storage phase of urine, distention of the bladder has long been considered to evoke afferent activity via A δ -fibers connected in series with the smooth muscle fibers. In contrast, a previous study in cats revealed that more than 90% of C-fibers do not respond to normal bladder distension, being so called “silent” fibers. However, at least in rats, C-fibers can respond to normal bladder distension like A δ -fibers, although they may also fulfill a potentially different role in the bladder sensory function in response to abnormal stimuli. The symptoms of overactive bladder (OAB) or interstitial cystitis (IC) are believed to be commonly related to the sensory (afferent) function. In addition, it has been suggested that bladder myogenic microcontractions or micromotions may partly contribute to the development of urgency in OAB related to bladder outlet obstruction (BOO), which is one of cause of benign prostatic hyperplasia (BPH). We have investigated the direct effects of drugs (anticholinergics, β 3-adrenoceptor agonists, α 1-adrenoceptor antagonists, PDE type5 inhibitors, etc.) on the bladder afferent function in rodents. In our results, almost all drugs may act on the bladder afferent function, and some of drug (e.g. mirabegron) inhibits the afferent activities through the suppression of the bladder myogenic microcontractions in normal or pathophysiological conditions.