

下部尿路症状を呈するモデルとしてのSHRの応用 —硫化水素が下部尿路症状に対する新規治療標的となる可能性について—

高知大学 医学部 薬理学講座 清水孝洋、齊藤源顕

膀胱と尿道からなる下部尿路は、尿を膀胱内に蓄える「蓄尿機能」と貯まった尿を排出する「排尿機能」の2つの相反する機能を担う。蓄尿機能および排尿機能の障害は、頻尿などの蓄尿症状をきたす蓄尿機能障害、尿勢低下などの排尿症状および排尿後滴下などの排尿後症状をきたす排尿機能障害を引き起こし、これらをまとめて下部尿路症状 (LUTS)・下部尿路機能障害 (LUTD) とよぶ^{1,2)}。

代表的なLUTDの1つ過活動膀胱 (OAB) は、蓄尿中に急な強い尿意 (尿意切迫感) を感じ、通常は頻尿や夜間頻尿 (排尿のために夜間1回以上の覚醒をしなければならないという愁訴)などを伴う症候群であり、患者のQOLを著しく障害する³⁾。本邦では40歳以上の男女の10-14%にOABの症状があり、寛解率は40%程度である³⁾。これは現行のOAB治療 (β_3 作用薬、抗コリン作用薬など) が十分に奏功しない患者の存在を示唆するものであり、新たな治療標的の発見・治療戦略の構築が望まれている。

OABの発生機序の1つに、メタボリック症候群や生活習慣の乱れに伴う血管内皮機能障害・動脈硬化が挙げられており⁴⁾、病態モデルを用いた基礎研究から、血管障害による膀胱血流障害が、膀胱の知覚亢進に伴う膀胱排尿筋の不随意収縮 (排尿筋過活動、DO) の一因と考えられている³⁾。これまでに、我々を含む複数のグループから、SHRが対照の正常血圧ラット (Wistar) に比して、膀胱血流量の低下、DOおよび排尿頻度の上昇 (頻尿) を呈すると報告されている^{5,6)} (注: SHRの対照としては通常WKYが用いられるが、膀胱内圧測定実験の際にSHRのみならずWKYでもDOが検出されたとの報告⁷⁾から、LUTDの研究に際しSHRの対照としてWKYは不相当と考えられている)。その後我々はOAB様モデルとしてSHR/Hosを用い、膀胱血流量低下を改善させる薬物のスクリーニングを行った。これまでに、ニコランジル (K_{ATP} チャンネル開口薬)、シロドシン (α_1 遮断薬)、ファスジル (Rhoキナーゼ阻害薬) およびオルメサルタン (AT1遮断薬) を前処置したSHR/Hosにおいて、これら薬物の膀胱血流量低下改善に伴う頻尿改善効果を報告している⁶⁾。

SHRは6週齢にてすでに高血圧を自然発症する一方、SHRにおけるDOは少なくとも17週齢以降に出現することが報告されており⁵⁾、我々もSHR/Hosにおける膀胱血流量低下および頻尿を18週齢にて確認している⁶⁾。これまでに我々は、ラットを用いた実験から、ガス状伝達物質の一つ (硫化水素、 H_2S) が膀胱における内因性の弛緩因子であることを明らかにした⁸⁾ ため、 H_2S による膀胱弛緩反応がSHR—正常血圧ラット間で異なる可能性を考え、実験的に検証した。18週齢の雄性SHR/IzmおよびWistar/ST (正常血圧コントロール) 由来の膀胱組織片を用い、organ bath内にて膀胱収縮に対する H_2S ドナー (NaHS) の影響を比較した。結果、

Wistar/ST由来の組織片では、カルバコール誘発性の膀胱収縮に対しNaHSは弛緩反応を示したが、SHR/Izm由来の組織片では、NaHSの弛緩反応が減弱していた (図1)⁹⁾。さらに、両ラットの膀胱に H_2S ドナー (GY4137) を注入し、膀胱内圧測定を行った。結果、

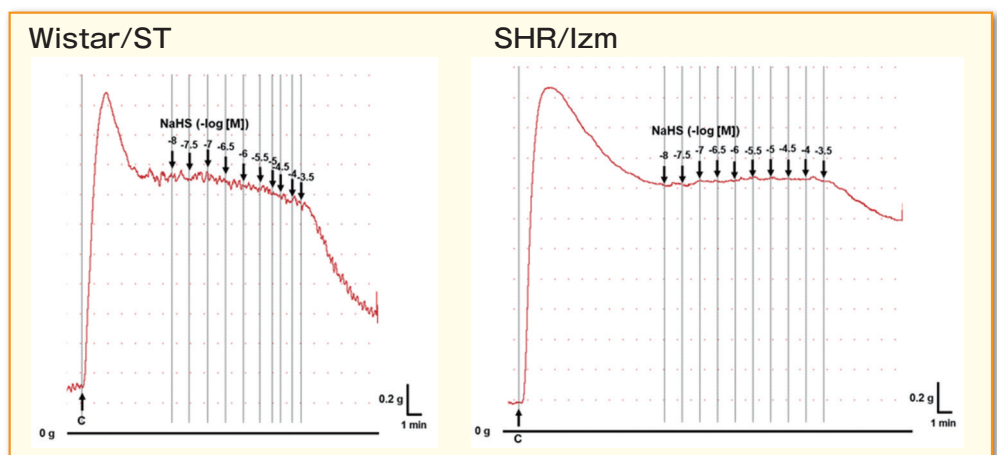


図1. Wistar/STラットおよびSHR/Izm由来の膀胱組織片 (膀胱頂部) を用いたorgan bath studyの典型的なチャート。18週齢の雄性Wistar/STラット (左) および雄性SHR/Izm (右) から摘出した膀胱組織片をカルバコール (10^{-5} M) にて収縮させた後、 H_2S ドナー (NaHS) を累積投与 (1×10^{-8} to 3×10^{-3} M) した。C: カルバコール。(文献9より改変引用)。

Wistar/STではGY4137により排尿間隔 (排尿頻度の指標、ICI) の有意な延長が認められた一方、

SHR/IzmではGY4137によるICI延長は観察されなかった(図2)⁹⁾。以上から、H₂Sによる膀胱平滑筋の弛緩および排尿の抑制がSHR/Izmでは減弱しており、これが高血圧に伴い生ずるLUTSの一因である可能性が考えられる。さらに我々は最近、高血圧を呈する一方でDOは生じないと報告されている12週齢の雄性SHR/Izmと高血圧かつDOを呈する18週齢の雄性SHR/Izmとの間で、H₂Sドナーに対する反応性を比較した。結果、カルバコール誘発性の膀胱収縮にするNaHSの弛緩反応は、12週齢に比して18週齢で減弱していた(表1)¹⁰⁾。加えて、18週齢SHR/Izmでは観察されなかったGY4137によるICI延長が、12週齢SHR/Izmでは検出された(図3)¹⁰⁾。すなわち、慢性高血圧の状態においても、LUTSを呈する前段階においてはH₂Sに対する膀胱の反応性が保たれているものと考えられる。よって、高血圧早期の段階におけるH₂S

	最大弛緩率(%)	EC ₅₀ (M)
BL-D		
12W SHR	76.2 ± 5.4	4.8 ± 1.3 (× 10 ⁻²)
18W SHR	48.8 ± 5.5*	2.2 ± 1.0 (× 10 ⁻²)
BL-T		
12W SHR	83.2 ± 5.2	5.0 ± 1.2 (× 10 ⁻²)
18W SHR	60.4 ± 8.1*	3.9 ± 1.3 (× 10 ⁻²)

データは平均値±標準誤差(N=12)。カルバコール(10⁻⁵M)にて収縮させた膀胱組織片に対しH₂Sドナー(NaHS)を累積投与(1×10⁻⁸ to 3×10⁻⁶M)し、NaHSによる弛緩反応を比較した。*P<0.05 vs 12W SHR。12W SHR: 12週齢雄性SHR/Izm; 18W SHR: 18週齢雄性SHR/Izm; BL-D: 膀胱頂部; BL-T: 膀胱三角部。(文献10より改変引用)

表1. SHR/Izmの膀胱組織片を用いたorgan bath studyの結果

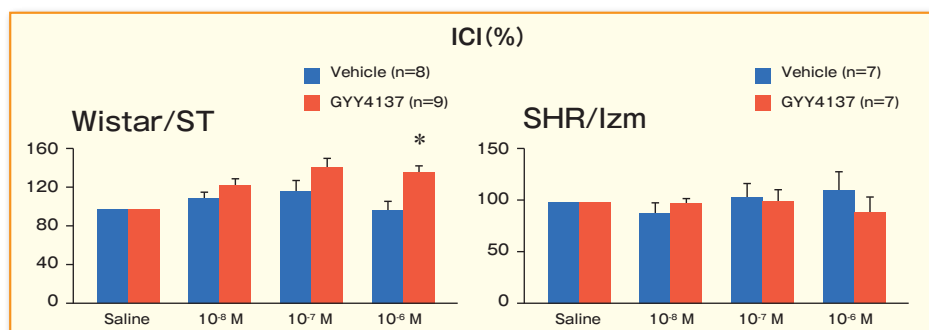


図2. Wistar/STラットおよびSHR/IzmへのH₂Sドナー(GYY4137)膀胱内注入が排尿間隔(ICI)へおよび影響の比較。ウレタン麻酔下の18週齢の雄性Wistar/STラット(左)および雄性SHR/Izm(右)にて、膀胱内圧測定を行った。生食膀胱後にvehicleまたはGYY4137(10⁻⁸ to 10⁻⁶M)を膀胱注し、排尿頻度の指標となるICIの変化率(平均値±標準誤差)を算出した。*P<0.05 vs Vehicle。(文献9より改変引用)。

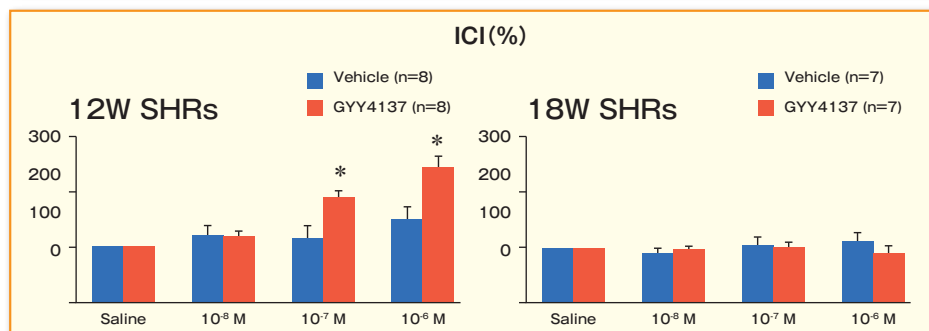


図3. 12および18週齢SHR/IzmへのH₂Sドナー(GYY4137)膀胱内注入が排尿間隔(ICI)へおよび影響の比較。ウレタン麻酔下の12および18週齢の雄性SHR/Izm(12W and 18W SHR)にて、膀胱内圧測定を行った。生食膀胱後にvehicleまたはGYY4137(10⁻⁸ to 10⁻⁶M)を膀胱注し、排尿頻度の指標となるICIの変化率(平均値±標準誤差)を算出した。*P<0.05 vs Vehicle。(文献10より改変引用)。

の介入が高血圧持続に伴うLUTS出現/LUTD進行を抑制すると推測される。

以上、LUTSを呈するモデルとしてSHRを用いた我々の研究から、高血圧持続による血管障害に起因する膀胱血流障害およびH₂Sに対する膀胱弛緩反応の減弱がLUTS発症の一因であると考えられる。加齢はLUTSのリスク因子の1つであり、実際高齢になる程OABの有病率は高くなる³⁾ため、高齢化の進行に伴いLUTSを呈する患者は今後ますます増加するものと予想される。一方で、上述したように、既存の治療法が奏功しないLUTD患者が一定数存在することからも、新たな治療戦略の創出が強く

く望まれ、膀胱血流改善およびH₂Sによる膀胱弛緩作用増強が新規治療標的になるものと期待される。

参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル株式会社. 2017.
- 2) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会. 女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版. リッチヒルメディカル株式会社. 2019.
- 3) 日本排尿機能学会. 過活動膀胱診療ガイドライン第2版. リッチヒルメディカル株式会社. 2015.
- 4) Hammarsten J et al. Nat Rev Urol. 2011;8:483.
- 5) Jin LH et al. Int Neurourol J. 2011;15:192.?
- 6) Shimizu S, et al. Int J Urol. 2014;21:856.
- 7) Jin LH, et al. Neurourol Urodyn. 2010;29:1338.?
- 8) Zou S, et al. Neurourol Urodyn 2018;37:2519.
- 9) Zou S, et al. Int Urol Nephrol 2019;51:1507.
- 10) Zou S, et al. Int J Urol 2021;28:459.