

神澤医学賞受賞講演

下部尿路機能の神経調節機構の解明と下部尿路機能障害治療薬開発

信州大学 大学院医学系研究科 泌尿器科学講座 准教授 井川 靖彦

過活動膀胱は、加齢と共に発現する代表的な疾患で、その罹病率は 40 歳以上の全人口の約 12%と高く、加齢と共に増加することが知られている。男性では前立腺肥大症を基礎とする場合が多いが、女性においては、明らかな原因が同定できない特発性であることがほとんどで、その成因として、下部尿路自体の加齢による変化や下部尿路を支配する神経制御機構の加齢による変化などが考えられているが未だ不明なところが多い。今日、この過活動膀胱に対する標準的な治療薬として、抗コリン薬が用いられているが、無効例も少なくなく、口内乾燥・便秘といった副作用も多く、さらに高齢者においては、認知機能障害や尿閉・排尿困難などを合併する危険があり、新たな特効薬の開発が望まれている。

このような背景から、われわれは、「下部尿路機能の神経調節機構の解明と下部尿路機能障害治療薬開発への応用」を主な研究課題として一貫して取り組んできた。特に、「ベータ・アドレナリン受容体 (β -AR) を介する膀胱弛緩機構の解明と蓄尿障害治療薬開発への応用」に関する一連の研究を行った (1-11)。まず、膀胱弛緩に関与する β -AR サブタイプには種差が大きいことを確認し (1)、ヒト膀胱排尿筋弛緩に関与する主な β -AR は、 $\beta 3$ -AR であることを初めて報告した (2, 3)。さらに、この $\beta 3$ -AR を介するヒト膀胱排尿筋の弛緩機構は、臨床的に難治性の神経因性排尿筋過活動や低コンプライアンス膀胱を示す患者の膀胱においても、膀胱機能障害を認めない患者の膀胱と同様に、温存されていることを確認した (4)。次の段階として、脳梗塞による中枢性過活動膀胱ラット・モデル (5) および PGE2 膀胱内注入による末梢性過活動膀胱ラット・モデル (6) を用いて、選択的 $\beta 3$ -AR 刺激薬は循環動態に影響を与えない用量で過活動膀胱を抑制しうることを示した。さらに、動物実験にて、膀胱ならびに尿道の平滑筋における β -AR の機能的特性を解析した (7-10)。膀胱 β -AR に関するこれらの一連の研究成果は、選択的 $\beta 3$ -AR 刺激薬が次世代の過活動膀胱治療薬として有望であることを支持するもので、現在進行中の臨床開発試験の基礎を支える重要なエビデンスとなっている。さらに、 $\beta 3$ -AR を介するヒト膀胱排尿筋の弛緩における細胞内伝達機構には、従来 cyclic AMP が関与すると考えられてきたが、むしろ、cyclic AMP を介さない伝達機構が主であることを明らかにし、この弛緩機構に SKca Channel が関与する可能性を示した (11)。

他に、 M_2 、 M_3 それぞれのムスカリン受容体遺伝子をノックアウトしたマウスを用いて無麻酔下膀胱内圧/排尿量同時測定を行い、排尿時の膀胱収縮に関与するムスカリン受容体は主に M_3 受容体であり、 M_2 受容体の関与は軽微であることを確認した (12)。膀胱求心性神経伝達機構に関しては、カプサイシン感受性 C 線維 (13-16)、NK 受容体 (17-19)、P2X3 プリン受容体 (13) の機能的意義を実験的に検討し、臨床的にもカプサイシン膀胱内注入が脊髄損傷患者の自律神経過反射の抑制に有効であることを示した (20)。また、脊髄・中枢神経レベルでは、ドーパミン受容体 (21、22)、 α_1 アドレナリン受容体 (23)、セロトニン受容体 (24)、NGF (25、26)、エンドテリン受容体 (27) 等の下部尿路機能制御における役割について報告した。これらの研究成果は、下部尿路機能の神経調節機構の解明の一助となり、下部尿路機能障害の新規治療薬を

開発する上で貴重な礎となることを期待したい。

参考文献

1. Yamazaki Y, Takeda H, Akahane M, Igawa Y, Nishizawa O & Ajisawa Y: Species differences in distribution of β -adrenoceptor subtypes in bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol*, 124: 593-599, 1998.
2. Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, Akahane M, Ajisawa Y, Yoneyama T & Nishizawa O: Possible β 3-adrenoceptor-mediated relaxation of the human detrusor. *Acta Physiol Scand*, 164: 117-118, 1998.
3. Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, Hayakawa K, Akahane M, Ajisawa Y, Yoneyama T, Nishizawa O & Andersson K-E: Functional and molecular biological evidence for a possible β 3-adrenoceptor in the human detrusor muscle. *Br J Pharmacol*, 126: 819-825, 1999.
4. Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, Kaidoh K, Akahane M, Ajisawa Y, Yoneyama T, Nishizawa O & Andersson K-E: Relaxant effects of isoproterenol and selective β 3-adrenoceptor agonists on normal, low compliant, and hyperreflexic human bladders. *J Urol*, 165: 240-244, 2001.
5. Kaidoh K, Igawa Y, Takeda H, Yamazaki Y, Akahane S, Miyata H, Ajisawa Y, Nishizawa O, Andersson KE: Effects of selective beta2 and beta3-adrenoceptor agonists on detrusor hyperreflexia in conscious cerebral infarcted rats. *J Urol*, 168(3):1247-1252, 2002.
6. Takeda H, Yamazaki Y, Igawa Y, Kaidoh K, Akahane S, Miyata H, Nishizawa O, Akahane M, Andersson KE: Effects of beta(3)-adrenoceptor stimulation on prostaglandin E(2)-induced bladder hyperactivity and on the cardiovascular system in conscious rats. *Neurourol Urodyn*, 21(6):558-5565, 2002.
7. Takeda H, Yamazaki Y, Akahane M, Igawa Y, Ajisawa Y & Nishizawa O: Role of β 3-adrenoceptor in urine storage in the rat: comparison between the selective β 3-adrenoceptor agonist, CL316,243, and various smooth muscle relaxants. *J Pharmacol Exp Ther*, 293: 939-945, 2000.
8. Takeda H, Igawa Y, Komatsu Y, Yamazaki Y, Akahane M, Nishizawa O & Ajisawa Y: Characterization of β -adrenoceptor subtypes in the ferret urinary bladder in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*, 403: 147-155, 2000.
9. Takeda H, Yamazaki Y, Akahane M, Akahane S, Miyata H, Igawa Y, Nishizawa O: Characterization of beta-adrenoceptor subtype in bladder smooth muscle in cynomolgus monkey. *Jpn J Pharmacol*, 88(1):108-113, 2002.
10. Takeda H, Matsuzawa A, Igawa Y, Yamazaki Y, Kaidoh K, Akahane S, Kojima M, Miyata H, Akahane M, Nishizawa O: Functional characterization of beta-adrenoceptor subtypes in the canine and rat lower urinary tract. *J Urol*, 170(2 Pt 1):654-658, 2003.

11. Igawa Y, Takeda H, Aizawa N, Hoyano Y, Akahane M, Nishizawa O: Involvement of cyclic-amp-independent mechanisms in beta3-adrenoceptor-mediated relaxation in human detrusor. 23rd Annual EAU Congress abstract # 449, *Eur Urol Suppl* 2008; 7(3):183.
12. Igawa Y, Zhang X, Nishizawa O, Umeda M, Iwata A, Taketo MM, Manabe T, Matsui M, Andersson KE. Cystometric findings in mice lacking muscarinic M₂ or M₃ receptors. *J Urol*, 172(6):2460-2464, 2004.
13. Zhang X, Igawa Y, Ishizuka O, Nishizawa O, Andersson KE: Effects of resiniferatoxin desensitization of capsaicin-sensitive afferents on detrusor over-activity induced by intravesical capsaicin, acetic acid or ATP in conscious rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* .367(5):473-479, 2003.
14. Komiyama I, Igawa Y, Ishizuka O, Nishizawa O & Andersson K-E: Effects of intravesical capsaicin and resiniferatoxin on destension-induced bladder contraction in conscious rats with and without chronic spinal cord injury. *J Urol*, 161: 314-319, 1999.
15. Nishizawa S, Igawa Y, Okada N & Ohhashi T: Capsaicin-induced nitric-oxide-dependent relaxation in isolated dog urethra. *Eur J Pharmacol*, 335: 211-219, 1997.
16. Ishizuka O, Igawa Y, Mattiasson A & Andersson K-E: Capsaicin-induced bladder hyperactivity in normal conscious rats. *J Urol*, 152: 525-530, 1994.
17. Seki S, Erickson KA, Seki M, Nishizawa O, Igawa Y, Ogawa T, de Groat WC, Chancellor MB, Yoshimura N: Elimination of rat spinal neurons expressing neurokinin 1 receptors reduces bladder overactivity and spinal c-fos expression induced by bladder irritation. *Am J Physiol Renal Physiol* .288(3):F466-F473, 2005.
18. Gu BJ, Ishizuka O, Igawa Y, Nishizawa O & Andersson K-E: Role of supraspinal tachykinins for micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 361: 543-548, 2000.
19. Ishizuka O, Igawa Y, Nishizawa O & Andersson K-E: Role of supraspinal tachykinins for volume- and l-dopa-induced bladder activity in normal conscious rats. *Neurourol Urodyn*, 19: 101-109, 2000.
20. Igawa Y, Satoh T, Mizusawa H, Seki S, Kato H, Ishizuka O, Nishizawa O: The role of capsaicin-sensitive afferents in autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *BJU Int* .91(7):637-641, 2003.
21. Ogawa T, Seki S, Masuda H, Igawa Y, Nishizawa O, Kuno S, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N: Dopaminergic mechanisms controlling urethral function in rats. *Neurourol Urodyn* .25(5):480-489, 2006.
22. Seki S, Igawa Y, Kaidoh K, Ishizuka O, Nishizawa O & Andersson K-E: Role of dopamine D1 and D2 receptors in the micturition reflex in conscious rats. *Neurourol Urodyn*, 20: 105-113, 2001.
23. Gu BJ, Ishizuka O, Igawa Y, Nishizawa O, Andersson KE: Role of supraspinal alpha1-adrenoceptors for voiding in conscious rats with and without bladder outlet obstruction. *J Urol*, 167(4):1887-1891, 2002.

24. Ishizuka O, Gu B, Igawa Y, Nishizawa O, Pehrson R, Andersson KE: Role of supraspinal serotonin receptors for micturition in normal conscious rats. *Neurourol Urodyn*, 21(3):225-230, 2002.
25. Seki S, Sasaki K, Igawa Y, Nishizawa O, Chancellor MB, De Groat WC, Yoshimura N. Suppression of detrusor-sphincter dyssynergia by immunoneutralization of nerve growth factor in lumbosacral spinal cord in spinal cord injured rats. *J Urol*, 171(1):478-482, 2004.
26. Seki S, Sasaki K, Fraser MO, Igawa Y, Nishizawa O, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N: Immunoneutralization of nerve growth factor in lumbosacral spinal cord reduces bladder hyperreflexia in spinal cord injured rats. *J Urol*, 168(5):2269-2274, 2002.
27. Ogawa T, Kamo I, Pflug BR, Nelson JB, Seki S, Igawa Y, Nishizawa O, de Groat WC, Chancellor MB, Yoshimura N. Differential roles of peripheral and spinal endothelin receptors in the micturition reflex in rats. *J Urol*, 172(4):1533-1537, 2004.