

201324156B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

micro RNA 解析による間質性膀胱炎 病態の解明に関する研究

平成 24～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 本間 之夫
平成 25 年 (2014) 5 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

micro RNA 解析による間質性膀胱炎 病態の解明に関する研究

平成 24～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 本間 之夫
平成 25 年 (2014) 5 月

目次

I. 総合研究報告書.....	5
II. 研究成果の刊行に関わる一覧表.....	16
III. 研究成果の刊行物、別刷.....	20

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

micro RNA解析による間質性膀胱炎病態の解明に関する研究

主任研究者 本間 之夫 東京大学医学部附属病院泌尿器科 教授

研究要旨

原因不明の難治性疾患である間質性膀胱炎は、特有の粘膜糜爛 (Hunner' s Lesion) の有無によってHunner型と非Hunner型に分けられる。これら2型は予後や治療反応性などの臨床的特徴が異なることが明確になりつつある。今回我々は間質性膀胱炎の病態を解明し病型分類を樹立することを目標として、間質性膀胱炎患者から採取した膀胱組織の messenger RNAとmicroRNAの発現を解析した。

その結果、Transient Receptor Potential channelとケモカインの messenger RNAの発現が間質性膀胱炎で増加しており、それは特にHunner型で顕著であった。また、網羅的に4500種のmicroRNAの解析を行ったところ、間質性膀胱炎ではmiR-551b-3p、miR-205-5p、miR-141-3p、miR-31-3p、miR-31-5pの発現が増加しており、非Hunner型のみでmiR-223-3pの発現が増加していた。これらのRNAの変化から、間質性膀胱炎では組織の炎症や知覚亢進に関与する遺伝子の発現が増幅しており、Hunner型では炎症性変化がより顕著であることが示された。一方、症状の程度は型の間で大差のないことから、非Hunner型の症状発現には炎症以外の要因が関与していることも示唆された。

以上から、間質性膀胱炎では炎症や知覚の亢進が遺伝子レベルで確認されるとともに、Hunner型と非Hunner型では病態が異なることが明かとなった。

今後はこれらのRNA発現と病状との関連をより詳細に検討し、間質性膀胱炎の病型分類の根拠を明確とし、病態に基づいた治療戦略を構築していきたい。

分担研究者

野宮 明
東京大学医学部附属病院泌尿器科 助教

新美文彩
東京大学医学部附属病院泌尿器科 助教

山田幸央
東京大学医学部附属病院泌尿器科 助教

西松寛明
東京大学医学部附属病院泌尿器科 准教授

鈴木基文
東京大学医学部附属病院泌尿器科 講師

A 研究目的

間質性膀胱炎は、頻尿・知覚過敏・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈し、患者のQOLを著しく低下させる難治性疾患である。しかし、その疾患概念は世界的にも確立されておらず、また病態が不明であるため根治的治療も確立していないのが現状であり、有効な治療法の開発にその病態の解明が強く求められている。

間質性膀胱炎にはかつては「潰瘍」と呼ばれていた粘膜糜爛 (Hunner's lesion) を有する群と、有さない群がある。それらの群間で予後や治療効果に差があることは、以前からの臨床研究で指摘されていた。近年、本邦を含む東アジア泌尿器科学会でのガイドラインを始めとして、欧州および米国のガイドラインでもこの両群に対しては同一の治療法を選択するのではなく、Hunner's lesion を有する症例に対してはHunner's lesionの切除および焼灼が必要であることが明記され始めている。

しかしながら、このHunner's lesionの有無による病態の違いはよく分かっていない。これまでの研究では、Hunner's lesionの有る症例で一般に症状は重症で、膀胱粘膜でのCXCL9, ASIC1などのmessenger RNA (以下、mRNAと略す。)の発現が大きく異なる (J Urol 183:1206-12, 2010) ことが報告されている。しかし、Hunner's lesionの有無に着目した病態研究はきわめて限られている。また、この疾患が比較的稀であるために、少数例の検討に終わっていることが多い。

そこで、我々は病態の一端に迫る研究として、自施設の多数の症例を用いて、間質性膀胱炎患者から採取した膀胱粘膜組織のmRNAおよびmicr

o RNA (以下、miRNAと略す。)を測定し、病状との関連を検討することとした。

本研究の特色としては、①国際的にみても極めて多数例 (200例以上)の膀胱粘膜標本を使用する研究であること、それらを利用して、②今まで蛋白レベルでは発見し得なかった変化を、rapid turnover phaseでの変化を読み取れるmRNAとmiRNAの解析で間質性膀胱炎の病態を迫ること、さらに、③臨床的兆候からも差異を認める、Hunner's lesionの有無では病態が異なる可能性があり、Hunner's lesionの有無で比較検討すること、の3点が挙げられる。

B. 研究方法

本研究は、当科で膀胱水圧拡張術を行い、間質性膀胱炎と診断された患者から説明・同意の上で採取した膀胱粘膜組織検体のmRNAおよびmiRNAを抽出・測定し、そのHunner's lesionの有無をはじめ、患者の臨床情報を含めて解析することで間質性膀胱炎の病態に迫るものである。最終的には、解析で得られたmiRNAとmRNAおよび病状との関連性についての検証を行うが、初年度にmRNAの発現を検討し、その結果から何らかのmRNAの変化が見られた場合に、miRNAを検討することとした。

2年計画の1年目として、平成24年度は、サンプルの採取と保管、膀胱粘膜生検サンプルからのRNA抽出手技の確立、mRNAの解析から影響を及ぼす因子の選定、患者データベースの作成を行った。膀胱水圧拡張術に際して患者の同意を得た上で膀胱粘膜の一部を採取し、 -80°C にて凍結保管した。また、膀胱癌に対する経尿道的膀胱腫瘍切除術に際しても同様に正常膀胱粘膜の一部を採取、凍

結保管した。試行の結果、膀胱粘膜生検サンプルからRNAの抽出手技は以下の通りとした。①サンプルは水圧拡張術の拡張前に生検鉗子で膀胱粘膜を採取し、直後に氷温のRNA laterに浸漬、その後マイナス80℃にて凍結保存し、②RNA抽出時に解凍し、total RNAの抽出を行い、③品質確認後にcDNAを逆転写合成、④続いてmRNAの変動量をqRT-PCR法にて網羅的に解析する。PrimerセットはすべてPerfect Real Time Primerサポート（タカラバイオ）から入手し、LightCycler (Roche Diagnostics) およびLightCycler FastStart DNA Master SYBR Green I PCR reaction mix (Roche Diagnostics) を使用する。各サンプル中のcopy数は、濃度をふったcDNA溶液による検量線から求めた。mRNAについてはTransient receptor potential channel (以下TRPチャンネルと略す) およびケモカイン、NGFの発現を検討しており、この研究を通じて本研究における研究手法を確立した。

2年計画の最終年度にはマイクロアレイを用いて、miRNAの網羅的解析をおこなう。間質性膀胱炎のHunner's lesion型の病変部と非病変部および非Hunner型の膀胱粘膜とコントロールの膀胱粘膜の4群に分け、4500種類のmiRNAについて解析を行った。

並行して、症例のデータベース作成を行った。データベースには、患者の診断時年齢、発症時年齢、性別、既往症・依存症、1日排尿回数、夜間排尿回数、1回平均排尿量、1回最大排尿量、拡張時膀胱容量、Hunner's lesionの有無、Hunner's lesionの程度、間質性膀胱炎の自覚症状の程度を評価するO'Leary and Santの症状スコア・問題スコア、疼痛スコア、国際前立腺症状スコア、下部尿路主要症状スコア、過活動膀胱

スコアをそれぞれ記入した。更に内視鏡所見や既存の治療法の効果について検証を行った。

(倫理面への配慮)

本研究については膀胱組織を用いた臨床研究としてすでに倫理委員会の承認を経ており、研究介入に際して予め患者に文書を用いて説明の上、同意を得た。

C. 研究結果

1. messenger RNA 解析

平成24年度はサンプルの採取・保管、ならびに予備実験を経てmicroRNAの抽出・測定方法の確立を行った。これによって膀胱粘膜生検標本からの一連の分析方法が確立された。

TRPチャンネルの検討では、対照と比してHunner型でTRPA1、TRPM2、TRPM8、TRPV1、TRPV2、の有意な発現増加、TRPV4の有意な発現低下を認めた。Non-Hunner型ではTRPV2のみ有意に発現が増加していた(表1)。TRPM2が間質性膀胱炎の症状の指標と相関していることも確認された(表2)。

【表1】間質性膀胱炎組織におけるTRPチャンネルおよび炎症関連ケモカインのmRNA発現

Gene symbol	Hunner型 IC (n=22)		
	非Hunner領域	Hunner領域	
TRPA1	1.18	2.20*	1.45
TRPV1	1.40	2.03**	1.15*
TRPV2	1.39*	2.07**	2.22**
TRPV4	1.04	0.68†	0.68†
TRPM2	1.26	3.71**	3.74*
TRPM7	0.85	0.92	0.83
TRPM8	0.64	1.51*	1.57
TRPC1	1.48*	1.99*	1.11
TRPC3	1.70	1.82*	1.05
TRPC4	1.22	1.88*	4.02**
TRPC5	1.65	3.03**	2.16
TRPC6	1.22	1.38	1.23
ASIC1	1.34	2.34**	1.22
NGF	3.41**	2.81*	1.52
CXCL9	1.33	7.55**	6.04**
UPK3A	1.04	0.04†	0.07†

【表2】 間質性膀胱炎膀胱粘膜におけるTRPチャンネルの発現と症状の関係

全体 (n=39)	TRPV1	TRPV2	TRPM2	TRPC4	TRPC5	NGF	CXCL9	ASIC1	UPK3A
OSSI	-0.301	-0.132	0.279	-0.022	-0.352	-0.068	0.344	-0.279	-0.109
OSPI	0.130	0.023	0.322	-0.063	-0.029	0.133	0.272	0.181	-0.263
VAS	0.066	0.385	0.268	0.083	0.087	-0.041	-0.106	0.145	0.024
排尿回数	-0.028	-0.062	0.075	0.021	-0.007	0.158	0.090	0.029	0.124
最大1回排尿量	-0.140	0.012	-0.306	-0.169	0.011	0.146	-0.261	-0.046	0.165
炎症細胞浸潤	0.275	-0.110	-0.227	0.422	0.196	0.201	-0.216	0.307	-0.287

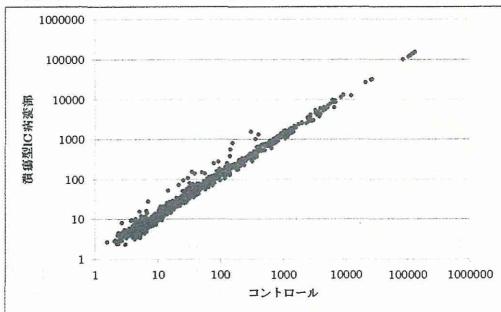
2. Micro RNA

研究年度の2年目である平成25年度は、この研究結果に基づいて、microRNAの発現についてマイクロアレイを用いて網羅的に解析した。

Hunner型ICでは、miR-551b-3p、miR-205-5p、miR-141-3p、miR-31-3p、miR-31-5pの発現が増加していた。(図1)(表3)

非Hunner型ICでは、miR-223-3pの発現が増加しており、これは非Hunner型の方に特異的であった。(図2)(表4)

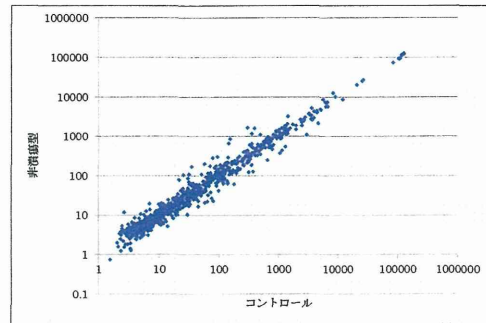
【図1】 Hunner型 対 コントロール



【表3】

miRNA ID	コントロール	潰瘍型IC 病変部	Fold change 病変平均/健康平均	P value
has-miR-551b-3p1	56.95 ± 27.82	137.81 ± 37.03	2.42	0.0039
has-miR-205.5p	154.38 ± 90.92	810.77 ± 652.38	5.25	0.0163
has-miR-205.5p1	300.47 ± 182.26	1533.77 ± 1242.87	5.10	0.0163
has-miR-141-3p	35.26 ± 38.05	151.47 ± 122.02	4.30	0.0374
has-miR-31-3p1	30.52 ± 21.18	105.26 ± 51.20	3.45	0.0163
has-miR-31-5p	142.28 ± 135.61	373.72 ± 158.59	2.63	0.0163
has-miR-31-5p1	50.91 ± 54.83	148.62 ± 66.62	2.92	0.0163

【図2】 非Hunner型 対 コントロール



【表4】

miRNA ID	コントロール	非潰瘍型IC	Fold change 病変平均/健康平均	P value
has-miR-223-3p1	494.0 ± 154.69	1086.44 ± 382.27	2.20	0.0163
has-miR-150-5p	2983.84 ± 2123.99	1070.95 ± 467.88	0.36	0.0163
has-miR-150-5p1	181.18 ± 133.57	59.11 ± 30.85	0.33	0.0250
has-miR-150-5p2	1063.75 ± 714.31	369.67 ± 159.85	0.35	0.0163
has-miR-155-5p	100.24 ± 51.82	41.46 ± 28.36	0.41	0.0374
has-miR-155-5p1	318.01 ± 182.12	119.78 ± 76.02	0.38	0.0104

3. データベース

サンプルを採取した症例については、膀胱水圧拡張術を行う前に患者の診断時年齢、発症時年齢、性別、既往症・依存症、1日排尿回数、夜間排尿回数、1回平均排尿量、1回最大排尿量、拡張時膀胱容量、Hunner's lesionの有無、Hunner's lesionの程度、間質性膀胱炎の自覚症状の程度を評価する0' Leary and Santの症状スコア・問題スコア、疼痛スコア、国際前立腺症状スコア、下部尿路主要症状スコア、過活動膀胱スコアのデータをそれぞれ採取し、データベースに記載した。

患者の診断時の平均年齢はHunner型が70.6歳(36-83歳)、非Hunner型が56.1歳(20-73歳)で、他の報告でも言われているようにHunner型のほうが有意に高齢であった。また0' Leary and Santによる間質性膀胱炎の質問表によると症状スコア・問題スコア、疼痛スコアがHunner型でそれぞれ14.1点、12.4点、7.55点であったのに対し、非Hunner型で13.1点、11.5点、5.25点で、Hunner's lesionの有無を問わず、間質性膀胱炎の

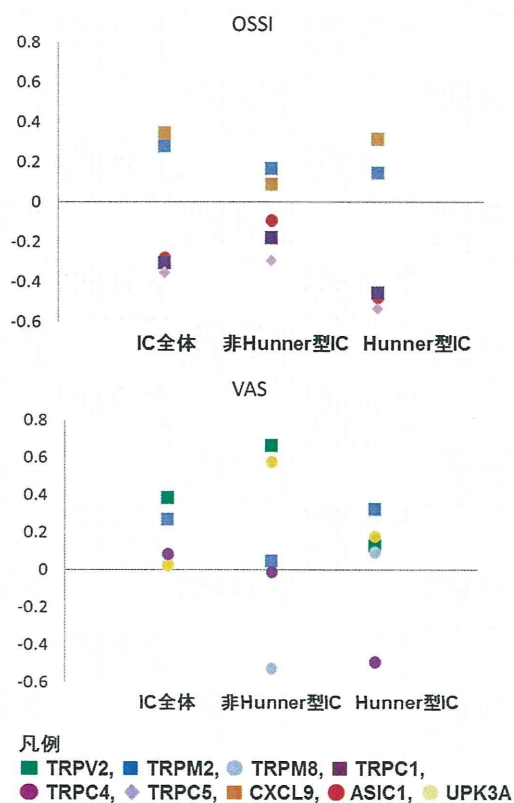
症状が対照（それぞれ2.3点、2.73点、0.55点）に比して有意に強く、患者の生活の質にも影響していることが示された（表5）。また、症状スコアや疼痛スコアはTRPM2やV2のmRNAと正の相関がみられた（図3）。

【表5】患者背景と臨床像

	対照	非Hunner型 IC	Hunner型 IC
症例数 (男/女)	11 (8/3)	17 (6/11)	22 (2/20)
診断時 年齢 (Range)	69.7±12.3 (48-82)	56.1±18.5 (20-73)	70.6±10.6 (36-83)
OSSI ¹	2.73±1.01	13.1±3.15*	14.1±4.06*
OSP1 ²	2.73±1.27	11.5±3.37*	12.4±3.24*
VAS ³	0.55±0.69	5.25±2.77*	7.55±1.85*

*: p < 0.05 versus control

【図3】自覚症状と各mRNA発現量の関係



4. 病型による治療効果の差

間質性膀胱炎（以下IC）に対し当科では全例で麻酔下膀胱水圧拡張術による評価を行っている。ハンナ病変を伴う症例では一般的に病変部の経尿道的切除術が症状緩和に一定の効果を示し、治療法の第一選択となりつつある。しかしながらハンナ病変を伴わない症例は水圧拡張の効果も一定でなく、治療に難渋することが多い。このような治療抵抗性のICの疾患プロファイルを解析し、治療抵抗性の原因となる因子の検討を行った。

一般的にはHLで治療効果が高いといわれていたが、1年程度では有意に高いものの、長期的な経過観察を行うと、非ハンナ病変群との間に有意差は認められなかった。また、ICには腰部脊柱管狭窄症や骨盤内手術歴を伴う事が散見され、ハンナ病変群では脳梗塞、尿路感染の既往が多いものの、治療効果継続期間には有意差は認められなかった。非ハンナ病変群では腰部脊柱管狭窄症、骨盤内手術歴、過敏性腸症候群の併存が多くみとめられ、これらを合併する症例では治療効果継続期間が短かった。特に非ハンナ病変型では下部尿路および骨盤の知覚に影響を及ぼす既往歴や併存症を有する症例が多く、治療効果も低いことからハンナ病変型と非ハンナ病変型では病因が異なる可能性を今後検証していく必要性がある。

5. 既存の内視鏡所見と新規検査方法であるNarrow Band Imageによる病変部位検出率についての検討

間質性膀胱炎（以下IC）の診断の中核となるのが、水圧拡張術時の膀胱鏡所見である。一般的にハンナ病変と呼ばれる粘膜びらんが特徴的であり、また点状出血や五月雨状・滝状出血と呼ばれる拡張解除後の出血も特徴的である。しかしながら、ハンナ病変は従来の白色光膀胱鏡で観察を行うと、淡い発赤部として認められるため、泌尿器科専門医であっても

間質性膀胱炎の経験が少ない場合は見逃してしまい、経験の多い専門施設で診察を受けるまでの確な診断を得られないことも多い。

近年、粘膜表面の血管をより見やすくする工学的な画像強調システムであるNarrow Band Image (NBI) を用いると、病変がより認識しやすくなるとの報告があり、主に膀胱癌の診断を容易にするために用いられている。間質性膀胱炎でもUedaらがこのNBIを用いてICの膀胱粘膜の観察を行っている。

我々は白色光を用いた場合とNBIを用いた場合で診断への影響力がどの程度差があるか前向きに検討した結果、ハンナ型ICは全例従来の白色光でも診断可能であったが、NBIではハンナ病変部で正常な血管構造がなくなっていることがより鮮明に観察できた。ハンナ型ICと診断された症例は21例(70%)、ハンナ病変が無く点状出血のみの症例が6例(20%)、ハンナ病変も点状出血も認めなかった症例が3例(10%)であった。

ハンナ病変を構成する毛細血管の構造についても解析を行うも、間質性膀胱炎に特異的な構造は認められなかった。

間質性膀胱炎の病理学的な所見ではハンナ病変では粘膜の欠損が認められることが特徴の一つであるが、膀胱鏡でハンナ病変が認められない部位でも膀胱粘膜の欠損は病理所見上は認められ、膀胱鏡所見との乖離が認められている。

NBIでは粘膜所見がより鮮明となるため、このような粘膜欠損の観察も容易となる可能性が高く、今後病理所見との検証を継続する方針である。

D. 考察

間質性膀胱炎の膀胱粘膜組織におけるmRNAの発現を検討した結果、Hunner's lesionの有無でTRPチャンネルおよびケモカインのmRNAの発現様式に違いを認めた。臨床症状との関連性ではTRPM2、CXCL9、TRPV2の発現が症状と特に高い関連を示していた。

miRNAの機能は遺伝子発現を制御することであり、一部のmRNAと相補的な塩基配列を有し、これらが結合することで翻訳を阻害する。既存の報告では血管床では細動脈レベルでの血管炎や潰瘍の治癒過程においてmiRNAが深く関与していることが示唆されている。間質性膀胱炎においても、Hunner's lesionの有無でmiRNAの発現の様式が異なっており、特にmiR-223-3pの発現が大きく異なっていた。今回の研究結果で、知覚亢進や炎症との関連が知られているmRNAやmiR-223-3pの発現亢進を認めたことは、従来の臨床像との関連からも納得できる結果であった。これらの知見は、間質性膀胱炎の病態の解明と、Hunner's lesionの病理に迫る手がかりになると考えられる。

E. 結論

Hunner's lesionの有無でTRPチャンネルだけではなく、NGFやケモカインでもmRNAの発現に差異を認めた。また、miRNAの発現もHunner型と非Hunner型、コントロールで炎症に関連する部分で発現に違いが認められた。間質性膀胱炎の病態やHunner's lesionの病態を解明する上で重要な知見が得られた。

F. 健康危険情報

本研究では特記すべき健康危険情報は存在しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Homma Y. Hypersensitive bladder - towards clear taxonomy surrounding interstitial cystitis: *Int J Urol.* 20: 742-3, 2013
2. Homma Y, Nomiya A, Tagaya M, Oyama T, Takagaki K, Nishimatsu H, Igawa Y. Increased mRNA expression of genes involved in pronociceptive inflammatory reactions in bladder tissue of interstitial cystitis. *J Urol* 190: 1925-31, 2013
3. 野宮 明、本間之夫: 後期研修医がおさえておきたい泌尿器疾患TOP30 間質性膀胱炎 女性泌尿器科的な視点から 泌尿器外科26: 246-260、2013
4. Nomiya A, Naruse T, Niimi A, Nishimatsu H and Homma Y. On- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis. *Int J Urol.* 2013
5. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Nakamura M, Nomiya A, Nishimatsu H, Matsuda S, Homma Y. Admissions related to interstitial cystitis in Japan: an estimation based on the Japanese diagnosis procedure combination database. *Int J Urol.* 19: 86-9. 2012
6. Aizawa N, Wyndaele JJ, Homma Y, Igawa Y. Effects of TRPV4 cation channel activation on the primary afferent activities of the rat. *NeuroUrol Urodyn.* 31: 148-155, 2012
7. Homma Y, Kakizaki H, Yamaguchi O, Yamanishi T, Nishizawa O, Yokoyama O, Takeda M, Seki N and Yoshida M. Assessment of overactive bladder symptoms: comparison of 3-day bladder diary and the overactive bladder symptoms score. *Urology.* 77: 60-4, 2011.
8. Nomiya A, Nishimatsu H and Homma Y. Interstitial cystitis symptoms associated with ketamine abuse: The first Japanese case. *Int J Urol.* 18:735, 2011.
9. 野宮 明、本間之夫: 【女性泌尿器科入門】間質性膀胱炎 女性泌尿器科的な視点から 泌尿器外科 24: 983-994、2011
10. Suzuki M, Liu M, Kurosaki T, Suzuki M, Arai T, Sawave M, Kusuya Y, Kato M, Fujimura T, Fukuhara H, Enomoto Y, Nishimatsu H, Ishikawa A, Kume H, Homma Y and Kitamura T. Association of rs6983561 polymorphism at 8q24 with prostate cancer mortality in a Japanese population. *Clin Genitourin Cancer* 9:46-52, 2011
11. Okamura K, Nojiri Y, Ameda K, Namima T, Suzuki M, Inou

- e K, Ogawa T, Gotoh M and Homma Y: Botulinum toxin A submucosal injection for refractory non-neurogenic overactive bladder: Early outcomes. *Int J Urol.* 18: 483-487, 2011.
12. Nishimatsu H, Suzuki E, Kumano S, Nomiya A, Liu M, Kumabe H and Homma Y. Adrenomedullin mediates adipose tissue-derived stem cell-induced restoration of erectile function in diabetic rats. *J Sex Med*, 2011 Epub
 13. Ogawa T, Homma T, Igawa Y, Seki S, Ishizuka O, Imamura T, Akahane S, Homma Y and Nishizawa O: CXCR3 binding chemokine and TNFSF14 overexpression in bladder urothelium of patients with ulcerative interstitial cystitis. *J Urol.* 183: 1206-12, 2010.
 14. 野宮 明、本間之夫：【Annual Review 2010 腎臓】間質性膀胱炎：最新の知見。御手洗哲也ら編集。東京：中外医学社；2010
2. 学会発表
1. 間質性膀胱炎の病態に迫る 間質性膀胱炎に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法治療を通じて見えてきたもの
第100回日本泌尿器科学会総会、2012年4月、野宮 明、横浜
 2. 間質性膀胱炎に対するA型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の治療成績
第100回日本泌尿器科学会総会、2012年4月、野宮明、横浜
 3. 間質性膀胱炎に対するA型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の有効性・安全性に関する検討
第19回日本排尿機能学会総会、2012年8月、野宮 明、名古屋
 4. Interstitial cystitis associated with Sjogren syndrome
42nd Annual Meeting of the International Continence Society, October 2012, Akira Nomiya, Beijing, China
 5. Relationship between penile / urethral pain and pathological change in IC/PBS male patients' urethra.
42nd Annual Meeting of the International Continence Society, October 2012, Aya Niimi, Beijing, China
 6. 難治性間質性膀胱炎に対して施行した膀胱拡大術と膀胱全摘除術の検討
第78回日本泌尿器科学会東部総会、2013年10月、新美文彩、新潟
 7. 難治性間質性膀胱炎に対するトラマドール塩酸塩の有効性の検討、第101回日本泌尿器科学会総会、2013年4月、新美文彩、札幌
 8. 間質性膀胱炎症例の併存疾患の検討、第101回日本泌尿器科学会総会、2013年4月、野宮 明、新美文彩、札幌
 9. 間質性膀胱炎に対するミラベグロンの有効性と安全性、第20回日本排尿機能学会、2013年9月、野宮 明、静岡

10. 間質性膀胱炎とその類似疾患、第100回山形泌尿器科研究会、2013年6月、本間之夫、山形
 11. Differently increased mRNA expression pattern of genes involved in pronociceptive inflammatory reactions in bladder tissue of classic and non-classic interstitial cystitis. 43rd Annual Meeting of the International Continence Society, October2013, Akira Nomiya, Barcelona, Spain
 12. Expression of and Localization of Estrogen Receptor Beta in IC/PBS bladder. 43rd Annual Meeting of the International Continence Society, October2013, Aya Niimi, Barcelona, Spain
 13. Effects of Retigabine , A KV7 Channel Activator, on Nociceptive Behaviour and Bladder Overactivity Induced by Intravesical Chemical Irritation in Conscious Rats. 43rd Annual Meeting of the International Continence Society, October2013, Yasuhiko Igawa, Yukio Homma, Barcelona, Spain
 14. 間質性膀胱炎における治療抵抗性を予測する因子の検討、第13回日本間質性膀胱炎研究会、2014年1月、新美文彩、東京
 15. 間質性膀胱炎の膀胱粘膜における親侵害受容作用に関連した遺伝子発現の検討、第102回日本泌尿器科学会総会、2014年4月、野宮明、神戸
 16. 間質性膀胱炎に対するヘパリン・リドカイン膀胱内注入療法の維持療法、第102回日本泌尿器科学会総会ワークショップ2014年4月、新美文彩、神戸
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
特記事項なし

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Homma Y	Hypersensitive bladder: A Solution to confused terminotlogy and ignorance concerning interstitial cystitis	Int J Urol	21	43-47	2014
Aizawa N Homma Y Igawa Y	Effects of L-Arginine, Mirabegron, and Oxybutynin on the Primary Bladder Afferent Nerve Activies Synchronized With Reflexic, Rhythmic Bladder Contractions in the Rat	Neurourol Urodyn	Epub	Epub	2014
Homma Y	Determinants of Nocturia	J Urol	191	891-892	2014
Aizawa N Ogawa S Sugiyama R Homma Y Igawa Y	Influence of Urethane-Anesthesia on he Effect of Resiniferatoxin Treatment on Bladder Function in Rats with Spinal Cord Injury	Neurourol Urodyn	Epub	Epub	2013
Homma Y	Hypersensitive bladder: Towards clear taxonomy surrounding interstitial cystitis	Int J Urol	Epub	Epub	2013
Homma Y Nomiya A Tagaya M Oyama T Takagaki K Nishimatsu H Igawa Y	Increased mRNA Expression of Genes Involved in Pronociceptive Inflammatory Reaction in Bladder Tissue of Interstitial Cystitis	J Urol	190	1925-1931	2013
野宮 明、 本間之夫	膀胱のボツリヌス毒素療法	Urology Today	20	29-33	2013
野宮 明 本間之夫	間質性膀胱炎	泌尿器外科	26	246-260	2013
野宮 明 新美文彩 山田幸央 本間之夫	間質性膀胱炎の治療とその限界	排尿障害プラクティス	21	43-50	2013
Nomiya A, Niimi A, Nishimatsu H Homma Y	On- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis.	Int J Urol.	Epub	Epub	2013

Aizawa N Homma Y Igawa Y	Characteristics of Lower Urinary Tract Dysfunction and Bladder Afferent Nerve Properties in Type 2 Diabetic Goto-Kakizaki Rats	J Urol	189	1580-1586	2013
新美文彩 本間之夫	間質性膀胱炎	医学と薬学	70	201-211	2013
野宮 明、 本間之夫	膀胱の異常：間質性膀胱炎	臨床泌尿器科	67	493-501	2013
Sugihara T, Nomiya A, Nishimatsu H, Homma Y, et al.	Admissions related to interstitial cystitis in Japan: an estimation based on the Japanese diagnosis procedure combination database	Int J Urol.	19	86-89	2012
Aizawa N, Homma Y, et al.	Effects of TRPV4 cation channel activation on the primary afferent activities of the rat.	Neurourol Urodyn.	31	148-155	2012
野宮 明	医歯健康 間質性膀胱炎	TMDC MATE (東京 医師歯科医師 共同組合組合 報)	第273号 (2012年 11月号)	24	2012
Morita K Nakamura F Homma Y Kurokawa M, et al.	Primary MALT lymphoma of the urinary bladder in the background of interstitial cystitis	Ann Hematol	91	1505-1506	2012

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

Review Article**Hypersensitive bladder: A solution to confused terminology and ignorance concerning interstitial cystitis**

Yukio Homma

Department of Urology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo, Tokyo, Japan

Abbreviations & Acronyms

BPS = bladder pain syndrome
IC = interstitial cystitis
ICS = International Continence Society
HSB = hypersensitive bladder
OAB = overactive bladder
PBS = painful bladder syndrome

Correspondence: Yukio

Homma M.D., Ph.D., Department of Urology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo, Tokyo 113-8655, Japan. Email: homma-uro@umin.ac.jp

Received 9 August 2013;
accepted 4 September 2013.

Abstract: Taxonomy or nomenclature concerning interstitial cystitis and its related symptom syndromes is in a state of confusion. After analyzing the reasons for confusion in regard to three components (disease name, symptoms, Hunner's lesion), I would like to propose a new term, "hypersensitive bladder", taking after overactive bladder, as a solution. Hypersensitive bladder symptoms are defined as "increased bladder sensation, usually associated with urinary frequency and nocturia, with or without bladder pain." The proposal of hypersensitive bladder is based on: (i) it does not appear a symptom syndrome, but a disease by ending with an organ name, "bladder"; (ii) it does not contain confusable symptom terms (pain and urgency), but indicates irritative symptoms including pain and urgency; and (iii) it suggests pathophysiological hyperactivity of sensory nerves. Interstitial cystitis is defined by three requirements: (i) hypersensitive bladder symptoms; (ii) bladder pathology; and (iii) no other diseases, where bladder pathology should be clearly stated either as Hunner's lesion or glomerulations after hydrodistention. Hypersensitive bladder can be used for the condition with hypersensitive bladder symptoms, but no obvious disease explaining hypersensitive bladder symptoms identified. Interstitial cystitis is a representative disease causing hypersensitive bladder symptoms, most typically with pain, but might be painless and indistinguishable from overactive bladder. Introducing hypersensitive bladder as a counter concept of overactive bladder into bladder dysfunction taxonomy will facilitate clinical practice and research progress, and attract considerable attention from the medical world.

Key words: hypersensitivity, interstitial cystitis, pain, urgency, urinary bladder.

Introduction

Taxonomy or nomenclature concerning IC and its related symptom syndromes is in a state of confusion.¹ Ambiguous definitions and inaccurate use of terminology generate confusion in practice and research, hindering the progress of research and/or leading to ignorance of IC by the medical world. In this presentation, I analyze the backgrounds and reasons for the confusion in regard to three components (disease name, symptoms, Hunner's lesion), and would like to suggest a solution.

Disease name

In the literature, we encounter IC, PBS, BPS, and chimeric terms combining IC and syndromes (IC/PBS and IC/BPS or PBS/IC and BPS/IC). Chronic pelvic pain syndrome is also used as an umbrella term including IC, as patients with IC often perceive pain in the lower abdomen or external genitalia.

PBS is defined by the ICS as "suprapubic pain related to bladder filling, accompanied by other symptoms such as increased daytime and night-time frequency, in the absence of proven urinary infection or other obvious pathology".² According to ICS, "PBS is a preferable term to IC", and "IC is a specific diagnosis and requires confirmation by typical cystoscopic and histological features", although typical cystoscopic and histological features are not clearly mentioned. Definitions by The Panel of the American Urological Association Guideline and by the Society for Urodynamics and Female Urology are identical: "an unpleasant sensation (pain, pressure, discomfort) perceived to be related to the urinary bladder, associated with lower urinary tract symptoms of more than 6 weeks' duration, in the absence of infection or other identifiable causes."³ BPS is defined by the European Society for the Study of Interstitial Cystitis as "chronic pelvic pain, pressure, or discomfort perceived to be related to the urinary bladder accompanied by at least one other urinary symptom such as persistent urge to void or urinary frequency. Confusable diseases as the cause of symptoms must be excluded."⁴

The definitions of these symptom syndromes all share two requirements: unpleasant symptoms and lack of identifiable diseases explaining those symptoms. In other words, the symptom syndromes do not imply symptoms alone or a specific disease. They are a tentative naming for convenience to describe a condition accompanying obvious symptoms without identifiable diseases. Chimeric terms combining IC and syndromes, IC/PBS or IC/BPS, are even more complicated; they would indicate conditions presenting the symptoms in the absence of obvious diseases with possible presence of IC.⁵ However, these terms are not used distinctly, but rather, interchangeably.

User-friendly and clearly understandable terminology is required for efficient and accurate communications.

Symptoms

PBS and BPS contain the words “painful” and “pain”, which leads to a misunderstanding that the patients have to complain of pain. In reality, a proportion of patients do not.^{6,7} Complaints heard might not be directly linked to pain; that is, the incessant need to void because of discomfort, loss of normal urinary sensation and an irritable sensation with only a little urine in the bladder. These unpleasant or discomfort sensations might be a kind of pain by scientific definition; pain is defined as “an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.”⁸ However, it is unrealistic for common physicians and patients to use “pain” to describe pressure or discomfort in their own words. Pain is commonly understood as “the feeling you have when part of your body hurts” or “highly unpleasant physical sensation caused by illness or injury”. The criteria for clinical trials of IC by the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases require symptoms of “either pain associated with bladder OR urinary urgency.”⁹ In other words, National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases criteria, which are allegedly too restrictive for clinical diagnosis, do not require pain as the symptom. Mentioned in the proposal paper for BPS is that “many patients report a sensation of pressure or discomfort in the bladder/pelvic area and do not report this sensation as pain but rather as urgency.”⁴

The discrepancy between the academic definition of pain and common usage of this word can lead to confusion. It might result in untoward consequences to patients’ benefit by excluding painless patients from the scope of PBS or BPS. It might create a belief that there is injury in the bladder. Furthermore, pain might be too strong a word both for patients and physicians. As far as the syndromes contain “pain”, patients are never free of a fear of experiencing pain. Physicians might prefer to steer clear of the case, taking the approach that pain is the toughest symptom to control and should be managed by a pain specialist.

Urgency is another symptom issue. It is the key symptom of OAB, and defined as “sudden compelling desire to void, which is difficult to defer.”¹² Urgency is also regarded as one of the key symptoms associated with IC or IC-like conditions,^{9,10} and urgency in this case might not be identical to OAB urgency. Urgency in OAB is characterized by sudden onset and/or fear of

leakage, whereas urgency in IC is of a persistent nature, and is associated with the fear of pain.¹¹ However, a distinction between these two urgencies on the basis of symptoms is not simple; approximately 40% of women with OAB also reported urgency as a result of pain, pressure or discomfort, and 60% of women with IC indicated that the urgency occurred suddenly rather than gradually.¹² Anyway, we still have to use the same word, “urgency”, even though urgency is different in OAB and IC. This is an inevitable confusion. The ICS definition in 2002, which restricted urgency to the sudden strong desire to void (and excluded the non-sudden strong desire to void from urgency), is a source of confusion. The original urgency (1988 definition) allowed for two types of strong desire to void. Amending the definition of urgency to the original one to encompass the sensation of IC-related urgency is a straightforward solution, yet it might stir up even more confusion.

Taken together, a word different from pain or urgency might be preferable for describing symptoms of IC.

Hunner’s lesion

It has been postulated that IC can be categorized into two types, one with Hunner’s lesion and one without. The former is known as classic type, ulcer type or ulcerative IC, although Hunner’s lesion is not an “ulcer” in pathological meaning. Endoscopically, it is recognized as a well-demarcated reddish mucosal lesion lacking in the normal capillary structure. Classic IC is characterized by older age, being more symptomatic and more inflammatory reactions. By contrast, those without Hunner’s lesion reported more often extra-bladder symptoms and other functional syndromes, such as irritable bowel syndrome, fibromyalgia or chronic fatigue syndrome.^{13–15} Extra-bladder symptoms might be secondary to bladder symptoms or of a primary nature, with the bladder being an innocent bystander.¹⁶ Alternatively, there might be a common pathological pathway for bladder and extra-bladder symptoms.¹⁷

These two types of IC show marked histopathological differences; denudation of epithelium and inflammatory reactions are evident only in IC with Hunner’s lesion.¹⁸ Recent studies further underscore inflammatory reactions in patients with classic IC; high levels of intravesical nitric oxide,¹⁹ elevated pro-inflammatory gene expression in the bladder biopsy^{20,21} or in urinary sediment.^{22,23} Pronociceptive inflammatory reactions mediating TRP channels and/or ASIC channel are found to be upregulated.²⁴ Clinically, this rationalizes the use of corticosteroid or surgery to resect the inflamed tissue of the classic IC bladder.^{25,26}

It is conceivable that Hunner’s lesion, an obvious inflammatory lesion, causes pain or other symptoms. Why do patients without Hunner’s lesion show such symptoms? Recent basic research has revealed that the urothelium is not a simple barrier to urine, but rather with sensory nerve properties.²⁷ The sensory nerve has a double function: an afferent function informing the central nervous system of physical or chemical stimuli; and an efferent function releasing mediators, such as substance P, calcitonin gene-related peptide and tachykinins, in response to sensory activity. The latter function triggers smooth muscle contraction, immune cell migration and mast cell degranulation. Thus, overactivity of sensory nerves induces chronic

inflammatory reactions, which might result in hypersensitivity of C-fiber nociceptors, forming a vicious cycle leading to allodynia or hyperalgesia of the bladder.^{28,29} Central pain amplification might exaggerate hypersensitivity to visceral stimuli.³⁰ For example, sciatic nerve injury, an insult outside the bladder, can cause bladder hypersensitivity by upregulation of chemokine signaling in the bladder sensory neurons.³¹ Upregulation of NGF expression in IC patients without Hunner's lesion suggests sensory overactivity in this specific type of IC.^{24,32}

Despite such a pronounced symptomatic, histological and pathophysiological distinction, it is not common practice to carry out cystoscopy to detect Hunner's lesion. In addition, Hunner's lesion is easily overlooked without intentional search. Surprisingly, many clinical studies lack information on the presence or absence of Hunner's lesion for the study population. Clinical practice and research combining these two into a single group of a vaguely-defined word (PBS, BPS, PSB/IC or BPS/IC) lead to further confusion in diagnosis, management and investigation of IC.

Historical considerations

IC was originally described as a distinct bladder disease with "ulcerative" lesion on cystoscopy.³³ However, bladder pathology is not always identifiable in patients with symptoms suggestive of IC.³⁴ A substantial portion of patients suspected as having IC had no evidence of bladder pathology, yet complained of debilitating symptoms including pain. Regarding the necessity for a diagnostic name for such patients, two approaches could be feasible. One is expanding the scope of IC; those complaining of IC-like symptoms with no obvious other diseases are included in IC irrespective of the presence or absence of bladder pathology or without exploration of bladder pathology. The other approach is using a symptom syndrome as a proxy for a disease name, such as PBS. As the expanded IC and symptom-based diagnosis (i.e. PBS) refer to a similar condition, these two terms were naturally combined (i.e. IC/PBS). Thus IC, PBS, IC/PBS or whatever like these, all terms were used interchangeably to indicate the IC-like condition ranging from the bladder with definite Hunner's lesion to a persistent complaint of unpleasant bladder sensation resistant to antibiotics. To create order in the midst of this confusion, BPS has been introduced, with IC abolished from medical terminology.⁴ In reality, however, BPS is regarded as an alternative to PBS, and a chimeric word such as BPS/IC is still alive. Hence, IC or IC-like patients are left mixed up or unclassified, showing diversity in symptoms (with or without pain), cystoscopic findings (with or without Hunner's lesion) and histology (with or without inflammation).³⁵

Origin of confusion

Why such a confusion? I believe it is because we have adopted symptom syndromes to describe this condition. Symptom syndromes refer to a set of symptoms without identifiable diseases. They do not imply symptoms alone or a specific disease. They do not define the extent of clinical tests to find the identifiable disease. It is a tentative naming for the sake of convenience with vague definition, which allows arbitrary interpretations by

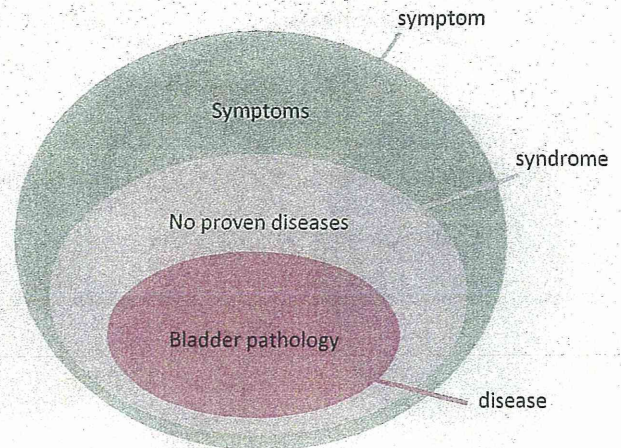


Fig. 1 Distinction between symptom, symptom syndrome and disease. A cohort of symptomatic patients might present with symptoms such as pain and discomfort (symptom). If they have no obvious diseases, they are called by a symptom syndrome for convenience, such as PBS (syndrome). When detailed examinations have shown bladder pathology, the condition should be called by a disease name, such as IC (disease). In reality, these three are used interchangeably, causing confusion among patients, physicians and researchers.

users. PBS, BPS, PBS/IC, PB/IC, and IC are used without strict discrimination for the difference among syndrome, symptom and disease (Fig. 1). The most well-known symptom syndrome of lower urinary tract dysfunction could be OAB. Its definition is, "urinary urgency, usually associated with urinary frequency, with or without urgency incontinence."³² Although originally developed as a symptom syndrome, it is actually functioning as a disease. The abbreviation is not OABS (overactive bladder syndrome), but simply OAB. It ends with an organ name, bladder, sounding as if it referred to a disease of the urinary bladder associated with bladder overactivity. OAB is a successful naming in that it has been accepted widely, leading to public awareness of urinary problems in general and input from pharmaceutical companies to develop new medicines for lower urinary tract symptoms. We should take advantage of the popularity and naming of OAB in resolving confusion surrounding IC and its related symptom syndromes.

Hypersensitive bladder as an proposal

Under these considerations, I would like to propose a new term "hypersensitive bladder" (HSB).³⁶ HSB was once used as a term for idiopathic sensory urgency and "early" IC.³⁷ Some editorials or papers used sensory disorder or hypersensitivity to describe the pathophysiology of IC.^{38,39}

The proposal of HSB is based on: (i) it does not appear a symptom syndrome, but a disease ending with "bladder"; (ii) it does not contain pain or urgency, but indicates irritative symptoms including pain and urgency; and (iii) it suggests pathophysiological hyperactivity of sensory nerves. HSB symptoms are defined as "increased bladder sensation, usually associated with urinary frequency and nocturia, with or without bladder pain." It looks like OAB symptoms: urinary urgency, usually associated with urinary frequency and nocturia, with or without urgency incontinence.