

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	齊藤 徹一
論文審査担当者	主 査 高橋 淳 副 査 関島 良樹 ・ 堀内 哲吉
論文題目	Time-dependent progression of neurogenic lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury in the mouse model (脊髄損傷マウスにおける神経原性下部尿路障害の経時的変化)
<p>〔背景と目的〕 脊髄損傷後の排尿障害は膀胱過活動(Detrusor overactivity: DO)による蓄尿障害、そして排尿筋-括約筋協調不全(Detrusor sphincter dyssynergia: DSD)による排出障害が挙げられる。これまで脊髄損傷動物モデルを用いて様々な排尿障害治療が検討されてきた。これまでの研究はラットを用いた研究が主であったが、ラットの DSD は人間とは異なり、括約筋の収縮が膀胱内圧を上昇させることによってポンピングのように排尿を行う。近年、マウスの脊髄損傷モデルの排尿障害が検討されており、マウスの DSD の状態は人間と似て排尿筋収縮時に括約筋が収縮することで排尿障害が起こる。以上より、脊髄損傷による排尿障害の研究を行うには、ラットではなくマウスが適している可能性がある。しかし、脊髄損傷後の排尿障害は経時的に変化することが知られており、脊髄損傷後のマウスにおける DSD を調べるにあたり、脊髄損傷後の至適な評価のタイミングはまだ明らかにされていない。また、脊髄損傷マウスにおける膀胱求心路における神経受容体、膀胱における神経成長因子の経時的変化についても明らかにされていない。これらの背景から、本研究は脊髄損傷後のマウスの排尿障害を経時的変化を検討した。</p> <p>〔方法〕 実験には 8-9 週齢雌マウスを使用した。全身麻酔下に Th8/9 のレベルにて脊髄を切断し、脊髄損傷モデルを作成した。以後評価時まで連日、下腹部圧迫による用手排尿にて排尿管理を行った。脊髄損傷後、2、4、6 週までマウスを管理し、排尿機能評価を膀胱内圧検査(Cystometrogram: CMG)と外尿道括約筋筋電図測定(External urethral sphincter-electromyography: EUS-EMG)を行った。CMG のために麻酔下に下腹部を切開し、膀胱を露出させて膀胱頂部から PE50 ポリエチレンカテーテルを挿入して固定を行い下腹部閉創後に圧トランスデューサーと接続して膀胱内圧を測定した。また、経会陰的に括約筋に筋電図電極を留置し、EUS-EMG 測定を行った。測定終了後、麻酔下に L6/S1 脊髄後根神経節を採取し、RT-PCR による神経受容体発現の評価を行った。また、別個の脊髄損傷マウスを用いて膀胱を採取し、膀胱における Brain-derived neurotrophic factor: (BDNF) 蛋白の定量を行った。</p> <p>〔結果〕 脊髄損傷マウスにおいて、DO は損傷 2 週後のマウスにおいて既に認められ、経時的な増悪は認めなかった (図 1、表 1)。DSD は損傷後 2 週においては認められなかったが、4 週マウスにおいて認められた。排尿効率に寄与する DSD 中の筋電図の減弱は 6 週にかけて増加が認められ、排尿効率改善に寄与していた (図 2、表 1)。L6/S1 脊髄神経根の mRNA においては膀胱過活動の亢進に寄与する C 線維神経に発現している Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)の増加が損傷後 2 週において認められ、6 週まで上昇を認めた。C 線維神経、A<math>\delta</math> 神経共に発現している Acid-sensing ion channels (ASIC) 1-3、Piezo2 においては、6 週において ASIC2、ASIC3 の発現低下、Piezo2 の発現亢進を認めた (図 3)。また、膀胱尿路上皮において BDNF は 2 週において上昇を認め、経時的な減少傾向を認めた (図 4)。本研究の結果から、脊髄損傷マウスにおいて DO は脊髄損傷後早期から確立して経時的に変化はせず、DSD は 4 週において確立された後に経時的に改善することがわかった。また、その変化には膀胱における BDNF の発現変化、および、発現変化に由来する脊髄神経における神経受容体の変化が寄与している可能性が考えられた。</p> <p>〔結論〕 脊髄損傷マウスにおいて DO は受傷後早期に、DSD はより晩期に確立される事を確認した。これらの変化には BDNF の変化を介した神経細胞における受容体発現変化が関与している可能性が示唆された。</p>	

