

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1287 号	氏 名	鈴 木 中
論文審査担当者	主 査 梅 村 武 司 副 査 村 田 敏 規 ・ 栗 田 浩 ・ 齊 藤 源 顕		

(論文審査の結果の要旨)

前立腺肥大などの下部尿路閉塞にともなう下部尿路症状 (LUTS) を悪化させるひとつの要因として、急激な低温環境下への暴露などの冷えストレスが挙げられる。本研究では、ラット下部尿路閉塞モデルを用いて、下部尿路閉塞にともなう LUTS の治療薬である  $\alpha 1$  交感神経受容体拮抗薬とホスホジエステラーゼ 5 阻害薬の併用によって、効果的に冷えストレスによって誘発される排尿筋過活動を抑制できるのか検討した。また、抑制機序として、膀胱内の無髄 C 線維に着目して検討を行った。

10 週齢雌 Sprague-Dawley (SD) ラットの尿道を結紮し 4 週間飼育して、膀胱容量が 2–5ml になったものを下部尿路閉塞ラットとした。膀胱内圧測定 2 日前に、測定用のカテーテル、および、薬剤投与用のカテーテルをそれぞれ膀胱、腹腔内に留置した。無作為に対照薬 (生理食塩水、n=11)、 $\alpha 1$  交感神経受容体拮抗薬としてのナフトピジル(0.15mg/kg、n=7)、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬としてのタダラフィル(0.5mg/kg、n=7)、同用量のナフトピジルとタダラフィル併用(n=11)投与の 4 群に分けた。膀胱内圧測定は、室温 ( $27\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) で 10ml/hr の生理食塩水を膀胱注入して測定した。それぞれの薬剤を腹腔内投与して 20 分後、低温 ( $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) へ速やかに移行して膀胱内圧測定を継続した。別の下部尿路閉塞ラット(n=8)に対して、膀胱内圧測定 2 日前に測定用膀胱カテーテル留置と同時に、0.3 mg/kg レジニフェラトキシン (RTX) を皮下投与した。投与 2 日後、室温から低温に移行する膀胱内圧測定を実施した。膀胱内圧測定後に、膀胱を摘出して、smooth muscle actin (SMA) 陽性排尿筋層でのカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) を発現する RTX 感受性求心性無髄 C 線維の組織学的解析を行った。

その結果、鈴木中は次の結論を得た。

1. 室温下では、薬剤投与後における膀胱機能の群間での差は、認めなかった。
2. 室温から低温に移行して冷えストレスを与えると、生食、ナフトピジル、タダラフィル投与した下部尿路閉塞ラットは、一回排尿間隔時間と膀胱容量が低下する排尿筋過活動が認められた。しかし、同用量のナフトピジルとタダラフィルを併用投与したラットでは、一回排尿間隔時間や膀胱容量の低下が他の群と比較して抑制された。
3. 室温での RTX 投与群の下部尿路閉塞ラットの膀胱機能には、他の群との差が認められなかった。しかし、室温から低温に移行したときの一回排尿間隔と膀胱容量の低下が併用群と同様に抑制された。
4. RTX 投与群では、SMA 陽性排尿筋層中の CGRP 陽性求心性無髄 C 線維の発現が他の群よりも減少していた。

これらの結果により、下部尿路閉塞ラットの冷えストレス誘発排尿筋過活動は、ナフトピジルとタダラフィルを併用することによって効果的に抑制できることを明らかにした。また、RTX 投与群でも併用群と同様に冷えストレス誘発排尿筋過活動が抑制されたことから、RTX 感受性求心性無髄 C 線維の関与を明らかにした。ナフトピジルとタダラフィル併用による無髄 C 線維の活性化抑制によって、冷えストレス排尿筋過活動が一部抑制されたと結論づけた。

よって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。