

# 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	The combination of $\alpha 1$ -adrenergic receptor antagonist and phosphodiesterase 5 inhibitor mitigates cold stress-induced detrusor overactivity through resiniferatoxin-sensitive nerves in bladder outlet obstructed rats. (下部尿路閉塞ラットの冷えストレス誘発排尿筋過活動に対する $\alpha 1$ 交感神経受容体拮抗薬とホスホジエステラーゼ5阻害薬の併用によるレジニフェラトキシン感受性求心性神経を介した抑制機序)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】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<math>\alpha 1</math>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、膀胱内のレジニフェラトキシン (RTX)感受性の無髄 C 線維に着目して検討を行った。</p> <p>【方法】10 週齢雌 Sprague-Dawley (SD) ラットの尿道を結紮した。4 週間通常飼育した後、膀胱容量が 2-5ml と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)、<math>\alpha 1</math>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±2℃) 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、速やかに低温 (4±2℃) へ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 日前に測定用カテーテルの留置と同時に、0.3 mg/kg 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。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) を発現する求心性無髄 C 線維の組織学的解析を行った。</p> <p>【結果】室温下での薬剤投与による膀胱機能の変化を認めなかった。また、薬剤投与後における群間での膀胱機能の差を認めなかった。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、タダラフィル投与群では、一回排尿間隔時間と膀胱容量が低下した。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下部尿路閉塞ラットでは、一回排尿間隔時間と膀胱容量の低下は、他の群と比較して抑制された。RTX 投与群でも、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。RTX 投与群では、SMA 陽性排尿筋層中の CGRP 陽性求心性神経の発現が他の群よりも減少した。</p> <p>【結論】下部尿路閉塞ラットは、室温から低温に移行すると一回排尿間隔時間と膀胱容量が低下する排尿筋過活動を呈した。ナフトピジル、あるいは、タダラフィルの単剤投与では、冷えストレスによって誘発される排尿筋過活動が抑制されなかった。しかし、抑制効果が認められなかった同用量のナフトピジルとタダラフィルを併用することによって、冷えストレス誘発排尿筋過活動が効果的に抑制された。また、RTX 投与によって、CGRP 陽性求心性神経が減少した下部尿路閉塞ラットにおいても、冷えストレス誘発排尿筋過活動が抑制された。したがって、ナフトピジルとタダラフィルを併用することによって、RTX 感受性求心性無髄 C 線維の活性化が抑制され、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。</p>