

## 審査の結果の要旨

氏名 杉山梨乃

本研究では、下部尿路閉塞に伴う蓄尿障害発現の病態解明の為、雄性ラットモデルを用いて排尿行動、膀胱内圧測定、膀胱の TRP チャンルの発現、膀胱求心性神経活動を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 排尿行動測定では、下部尿路閉塞作成後 8-16 日に、蓄尿症状（排尿回数の増加と一回排尿量の減少）を最も顕著に認め、作成後 10 日の膀胱内圧測定では残尿量および非排尿性膀胱収縮（NVCs）が増加しており、同時期の組織学的検討では膀胱筋層の肥厚を認めた。以上の所見から、術後 10 日の亜急性期に評価する本下部尿路閉塞雄性ラットモデルは、下部尿路閉塞に伴う蓄尿障害のモデルとして妥当と考えられた。
2. 下部尿路閉塞ラットを用いて、 $\alpha 1$  遮断薬シロドシンおよび抗コリン薬イミダフェナシンの併用投与の効果を検討した結果、NVCs に対する相乗効果が認められた。この結果は、臨床での  $\alpha 1$  遮断薬と抗コリン薬の併用療法の効果発現機序の一部に、排尿筋過活動への相乗抑制作用があることを示唆するものと考えられた。
3. TRPA1 チャンネルは、下部尿路閉塞ラットの膀胱粘膜において発現が増大しており、その選択的阻害薬 HC-030031 の静脈内投与および膀胱内投与はいずれも下部尿路閉塞ラットの膀胱容量を増大させたことから、下部尿路閉塞に伴う蓄尿障害の発生に、膀胱における TRPA1 チャンネルを介する膀胱伸展受容知覚路の亢進が関与することが示唆された。
4. 下部尿路閉塞ラットでは、膀胱伸展受容求心性神経のうち、特に有髄の A $\delta$  線維の活動性が低下していた。これは、下部尿路閉塞による膀胱の虚血に対して、有髄神経の方が障害を受けやすいためと思われた。また、この A $\delta$  線維の活動性は、膀胱微小収縮の収縮期に同期して間歇的に増強しており、この膀胱微小収縮に同期した A $\delta$  線維を介する膀胱伸展受容求心性神経活動の亢進は、下部尿路閉塞に伴う膀胱伸展知覚亢進の発生機序の一つである可能性が示唆された。

以上、本論文では TRPA1 の発現増加や膀胱微小収縮に伴う膀胱求心路の活性化が下部要路閉塞に伴う蓄尿障害の発現に関与する事が示唆された。本研究将来的には過活動膀胱に対する新規治療薬の創薬に貢献をなすことが期待でき、学位の授与に値するものと考えられる。