

第10回杏林医学会研究奨励賞受賞報告

舩 田 一 樹

杏林大学医学部泌尿器科学教室

糖尿病の長期の合併症には、心血管系、腎臓、眼、およびその他の組織のさまざまな微小血管および大血管の変化が含まれることが知られており、その中でも下部尿路機能障害は糖尿病患者において頻度の高い合併症の一つです。糖尿病患者の約80%が何らかの下部尿路機能障害を有していると推定され、下部尿路機能障害の中でも、低活動膀胱は、尿勢低下、排尿遅延および腹圧排尿で特徴付けられる症状症候群で、排尿筋低活動を示唆するものとして定義されており、糖尿病は低活動膀胱の代表的要因の1つとされます。

また、排尿時における尿道弛緩は、一酸化窒素 (nitric oxide: NO) / 環状グアノシン一リン酸 (cyclic guanosine monophosphate: cGMP) シグナル伝達経路によって主に調節されることが知られており、尿道は尿禁制と尿排出に重要な役割を果たしています。ホスホジエステラーゼ5 (PDE5) は、このシグナル伝達経路に重要な役割を果たし、cGMPの分解を行う酵素であり、膀胱、前立腺、尿道、陰茎をはじめとする下部尿路に広く分布していることが知られています。また、タダラフィルを代表とするPDE 5阻害薬は平滑筋弛緩作用があり、古くから男性勃起不全の治療薬として有名ですが、近年では、前立腺肥大症の治療薬として広く使用されています。これまでの研究において、糖尿病モデル動物ではNO/cGMP系を介した尿道機能 (弛緩) 障害が報告されています¹⁾。

糖尿病の動物モデルとして、一般的にストレプトゾトシン (streptozotocin: STZ) を直接注射する手法が広く使用されています。糖尿病のモデル動物に関する系統的レビュー²⁾ では、膀胱収縮機能の変化は、in vivo膀胱内圧測定およびin vitro排尿筋条片収縮実験において一貫性がないと報告されています。膀胱内圧測定においては、尿道機能が間接的に影響している可能性があり、このため我々は、糖尿病モデル動物において尿道機能障害が深く関わっている可能性を考えました。さらに、膀胱と尿道の関連性

を評価する糖尿病による機能障害に関する研究は限局的であり、糖尿病進行における膀胱機能と尿道機能、および、それに関連するメカニズムの経時的変化の一貫的な評価が必要と考えました。

我々はこの1型糖尿病ラットモデルにおける膀胱機能障害を、まずin vitro 摘出膀胱排尿筋条片収縮実験及びin vivo 膀胱内圧測定にて評価し、膀胱排尿筋収縮機能低下を示唆するまでの膀胱排尿筋収縮機能の慢性期までの経時的変化を検討し、特に慢性期において、膀胱のみではなく尿道を含めた下部尿路の機能障害を尿道灌流圧同時記録測定にて解析し、その機能障害に、尿道弛緩に役割を果たすNO/cGMP系が関与するか否か、L-アルギニン (NO基質) またはタダラフィル投与による可逆性や関与を調査しました。

結果、STZ誘発糖尿病ラットでは、膀胱の末梢神経障害による排尿筋収縮機能低下は誘発後16週以降の慢性期に出現する可能性があることが示唆され、また、この時期には排尿時の尿排出障害と同時に蓄尿時の排尿筋過活動を示唆する所見が観察されました。この内、尿排出障害は、膀胱収縮機能障害よりもむしろ、NO/cGMP伝達経路を介した尿道弛緩機能障害が関与することが示唆されました。

謝辞

この度は第10回杏林医学会研究奨励賞に選出頂き誠にありがとうございました。御選考頂きました選考委員の方々ならびに杏林医学会に厚く御礼申し上げます。また本研究にあたり、御指導賜りました東京大学大学院コンチネンス医学講座の井川靖彦教授 (現: 長野県立信州医療センター泌尿器科)、相澤直樹講師 (現: 獨協医科大学医学部薬理学)、東京大学泌尿器科の久米春樹教授、杏林大学泌尿器科の福原浩教授、桶川隆嗣教授には心より感謝申し上げます。この場をお借りして心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) Gotoh D, Torimoto K, Iwasaki H, Iwamoto T, Morizawa Y, Hori S, Miyake M, Tanaka N, Hirayama A, Nishi E, Fujimoto K : Tadalafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, restores urethra 14 and detrusor function in the initial phase of diabetes in rats, Lower urinary tract symptoms, 11 : 241-7, 2019
- 2) Ellenbroek JH, Arioglu Inan E, Michel MC : A systematic review of urinary bladder hypertrophy 3 in experimental diabetes : Part 2. Comparison of animal models and functional consequences, 4 Neurourology and urodynamics, 37 : 2346-60, 2018