484(518)

PP-485 プロペリリンの Ca^{2+} 拮抗作用は頻尿改善作用に寄与するのか？

大鵬薬品工業（株）育薬研究所

榊原 福満, 桐本 吏, 岡 俊範, 木庭 守, 南里 真人

【目的】我々はプロピペリリンの頻尿改善作用の解析を進めており、昨年の本会では酢酸誘発頻尿モデルを用いて、本剤がアトロピン抵抗性成分である知覚神経を介した頻尿改善作用を有することを報告した。今回は、 CaCl_2 誘発頻尿モデルを作製し、 Ca^{2+} 拮抗作用が頻尿に及ぼす影響を検討した。【方法】雌性 CD (SD) ラットを用い、 CaCl_2 または比較のため ACh 溶液を膀胱内に持続注入し、無麻酔下にて 2.5 時間シストメトリーを施行した。薬剤は刺激剤注入前に経口投与し、評価パラメーターとして一回排尿量および膀胱内圧を測定した。【結果】 CaCl_2 の膀胱内注入は一回排尿量を減少させ、膀胱内圧には影響を及ぼさず、ACh と同様の頻尿を呈した。 CaCl_2 誘発頻尿に対しプロピペリリン及び Ca^{2+} 拮抗薬であるベラパミルは膀胱内圧を下げることなく一回排尿量を増加させた。【考察】 CaCl_2 誘発頻尿を Ca^{2+} 拮抗薬が改善したこと、 Ca^{2+} 拮抗作用は抗コリン作用と併せて頻尿改善に寄与していることが示唆された。以上の結果から、アトロピン抵抗性成分の増加した抗コリン剤が無効な症例に対してもプロピペリリンが有効であることが示唆された。

PP-486 ラットにおける睡眠時排尿パターンについて

福井大学医学部泌尿器科

中井 正治, 渡邊 望, 高原 典子, 金田 大生, 松田 陽介, 棚瀬 和弥, 伊藤 秀明, 青木 芳隆, 大山 伸幸, 三輪 吉司, 秋野 裕信, 横山 修

目的：夜間頻尿は下部尿路症のうち、もっとも QOL を損なうものであり、加齢とともに夜間尿量率が増加すると報告されている。我々も加齢ラットの 1 日の尿産生リズムを計測し、分析することで加齢による尿産生リズムへの影響を検討した。方法：10 週齢と 2 年齢 Wistar 雌性ラットを使用した。10 週齢、2 年齢ともに 1 匹ずつ代謝ケージにて飼育し、2 日間の排尿量、尿産生日内リズムを計測した。9—21 時をラットの睡眠時間、21—9 時を活動時間とした。10 週齢、2 年齢における尿産生リズムはそれぞれ 10 週齢ラットでは 33.23%、66.77% であり、2 年齢ラットでは 44.8%、55.2% と加齢ラットのほうが睡眠時の尿産生の割合が多かった。睡眠時の尿産生については 10 週齢で睡眠の広範に尿酸 s ネイが増えるのに対し、2 年齢ではほぼ一定した尿量が得られた。この結果をもとに DHEA、E2、メラトニン、BANP を計測したが E2 は加齢ラットで低い傾向にあったが、それ以外には両群間で差は見られなかった。結果：加齢ラットでは排尿量の日内変動が少なくなり、睡眠時多尿になった。さらにホルモンの日内変動についても検討する予定である。

PP-487 酢酸誘発頻尿に対する抗コリン剤の薬効の差異は、膀胱支配 C 線維知覚神経に対する抑制作用に基づく

ピッツバーグ大学医学部泌尿器科学¹⁾, ピッツバーグ大学医学部薬理学²⁾, 大鵬薬品工業（株）育薬研究所³⁾林 勸生¹⁾, 南里 真人³⁾, 榊原 福満³⁾, William C. de Groat²⁾, 吉村 直樹¹⁾

【目的】近年、一部の抗コリン剤が膀胱排尿筋だけではなく膀胱知覚神経に作用し過活動膀胱の症状を軽減する可能性が指摘されており、その作用の差異が薬効に影響していることが推察されている。そこで、酢酸膀胱内注入による C 線維知覚神経亢進性頻尿でみられる抗コリン剤の薬効の違いが、C 線維知覚神経細胞からの神経伝達物質遊離を制御する高閾値活性化型電位依存性 (HVA) Ca^{2+} channel 電流に対する抗コリン剤 (プロピペリリン: PRO, トルテロジン: TOL) の抑制作用を検討した。【方法】酢酸誘発頻尿に対する抗コリン剤 (PRO 3—30, TOL 0.3—3 mg/kg, p. o.) の作用をラット覚醒下膀胱内圧測定法にて検討した。ラット膀胱支配 C 線維知覚神経細胞の HVA Ca^{2+} channel 電流に対する抗コリン剤 (PRO 0.1—300, TOL 0.1—300 μM) の作用をホールセルパッチクランプ法にて検討した。【成績】酢酸誘発頻尿を PRO は改善したが、TOL は影響しなかった。また、膀胱支配 C 線維知覚神経細胞の HVA Ca^{2+} channel 電流を PRO は TOL よりも低濃度で有意に抑制した。【結論】酢酸誘発頻尿における PRO と TOL の効果の違いが、C 線維知覚神経に対する抑制作用の差異に基づく可能性が考えられた。過活動膀胱における抗コリン剤の効果の違いにおいても、同様な機序の存在が推察される。

PP-488 膀胱および L6, S1DRG での TRPM8 の発現

久留米大学医学部泌尿器科学¹⁾, 久留米大学医学部生理学統合自律機能部門²⁾, 久留米大学医学部解剖学顕微解剖生体形成部門³⁾林 篤正¹⁾, 近藤 照義³⁾, 中村 桂一郎³⁾, 石松 秀²⁾, 赤須 崇²⁾, 松岡 啓¹⁾

【緒言】神経原性の OAB の誘発試験として Ice water test があるが、臨床的報告や cat を用いた動物実験から、膀胱も皮膚と同様に低温度受容体が存在して、またその伝導は電気生理学的に C 線維によるものと考えられている。近年低温度受容体として TRPM8 が同定され、泌尿生殖器にも発現が報告されている。我々は先の日本排尿機能学会で TRPM8 のアゴニストである menthol の膀胱注で排尿行動の変化について報告したが、今回低温度受容体である TRPM8 の分布について膀胱とその求心路について検討した。【方法】Wistar 系雌ラットを麻酔下に膀胱壁に 2%fluoro gold を数箇所に分けて局注し、5 日後に固定、膀胱および L6、S1 DRG を摘出して凍結切片を作成した。DRG は NF200、CGRP、IB4 と TRPM8 の 2 重染色を行い fluorogold と共存する細胞の種類について、また膀胱では whole mount を作成して共焦点顕微鏡で観察した。【結果】膀胱は上皮細胞の中でも内腔側に近い細胞が陽性を示したが、神経や平滑筋に関して陽性所見を認めなかった。DRG は少数の小型の細胞が TRPM8 陽性を示し、NF200 と共存する細胞が多く、CGRP や IB4 と共存する細胞は少なかった。【考察】投与された menthol がどの部位の TRPM8 に作用しているかは更なる検討が必要ではあるが、尿路上皮細胞または Aδ 神経で認知されている可能性を考えた。