

## 論文内容の要旨

報告番号	空欄	氏名	後藤 大輔
Tadalafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, improves bladder blood supply and restores the initial phase of lower urinary tract dysfunction in diabetic rats			
PDE5阻害薬であるタダラフィルは糖尿病ラットの膀胱血流を改善し、初期段階に低下する下部尿路機能を回復する			

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

膀胱血流障害は、膀胱機能障害の様々な病態の要因となる。慢性膀胱虚血は糖尿病や動脈硬化症などで発生し、軽症から中等症で過活動膀胱を、重症で低活動膀胱を引き起こすことがわかってきた。ホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害薬であるタダラフィル(Td)は、下部尿路の各組織において発現するPDE5を阻害してcGMP濃度上昇により血管を拡張させることで、下部尿路組織での血流および酸素供給の増加をもたらす。Tdは、本邦で2014年4月に前立腺肥大症に伴う排尿障害に対して保険収載され、現在注目されている薬剤である。今回、我々は慢性膀胱虚血モデルとして糖尿病ラットを作製し、Tdが下部尿路機能と膀胱組織に及ぼす影響を検討した。

#### 【方法】

雌のSprague-Dawleyラット(11-13週齢、230-300g)を対象とし、糖尿病モデルはストレプトゾトシン(STZ)65 mg/kgを単回腹腔内投与して作製した。Td投与群ではTd(2 mg/kg/日)を膀胱内圧測定(CMG)前に7日間経口投与した。全身麻酔下で膀胱瘻を作成し、覚醒拘束下で正常群(n=6)、糖尿病群(n=5、STZ投与後7週)、糖尿病+Td群(n=6、STZ投与後6週よりTd投与)に分けてCMGを行った。さらに、2次元レーザー血流画像装置を用いて膀胱血流量を計測したあと、膀胱を摘出してHIF-1 $\alpha$ および8-OHdGについて免疫組織化学を行い、虚血状態の定性検証を行った。

#### 【結果】

糖尿病群では正常群と比べて、排尿間隔は長く(1566.2  $\pm$  168.7 vs. 702.9  $\pm$  165.2 秒、 $p < 0.05$ )、1回排尿量および残尿量は多かった(2.4  $\pm$  0.4 vs. 0.6  $\pm$  0.1 mL、 $p < 0.05$ ; 0.3  $\pm$  0.1 vs. 0 mL、 $p < 0.05$ )。一方、糖尿病+Td群では、排尿間隔は正常群と同等であった(787.4  $\pm$  148.8 and 702.9  $\pm$  165.2 秒)。糖尿病+Td群では、糖尿病群と比べて排尿開始圧が低かった(24.9  $\pm$  5.9 vs. 43.6  $\pm$  12.3 cmH<sub>2</sub>O、 $p < 0.05$ )。HIF-1 $\alpha$ および8-OHdGは糖尿病群で膀胱尿路上皮において強陽性であったが、糖尿病+Td群および正常群では陰性であった。また、膀胱血流量は糖尿病群で正常群より少なかった(29.5  $\pm$  4.3 vs. 40.0  $\pm$  4.2、 $p < 0.05$ )が、糖尿病+Td群では正常群と同等であった(38.2  $\pm$  2.1 and 40.0  $\pm$  4.2 単位)。

#### 【結語】

排尿開始圧の上昇は尿道弛緩機能の低下を反映していると考えられ、Td投与群における排尿開始圧の低値は弛緩機能の改善を示唆する。我々は、Tdは糖尿病ラットの膀胱血流を改善し、初期段階に低下する下部尿路(膀胱および尿道)機能を回復すると結論づけた。