

平成22年2月

# 眞砂俊彦 学位論文審査要旨

主査 河合康明  
副主査 佐藤慶祐  
同 宮川征男

## 主論文

Effect of the rho-kinase inhibitor hydroxyfasudil on bladder overactivity: An experimental rat model

(ラット過活動膀胱炎モデルにおける排尿筋過活動に対するRho-kinase阻害薬の効果)

(著者：眞砂俊彦、渡邊健志、齊藤源顕、木下ゆか子、佐藤慶祐、宮川征男)

平成21年 International Journal of Urology 16巻 842頁～847頁

# 学 位 論 文 要 旨

Effect of the rho-kinase inhibitor hydroxyfasudil on bladder overactivity: an experimental rat model

(ラット過活動膀胱炎モデルにおける排尿筋過活動に対するRho-kinase阻害薬の効果)

最近の知見で、Rho-kinase阻害薬（以下ROK阻害剤）が過活動膀胱の新しい治療薬として注目されている。日々の臨床において、種々の抗コリン薬に対して治療効果の乏しい、慢性膀胱炎と過活動膀胱の状態を伴った間質性膀胱炎に遭遇する。本研究ではcyclophosphamideをラットに投与することで間質性膀胱炎モデルを作成し、ROK阻害薬であるhydroxyfasudilの効果についてin vivoとin vitro両者の観点から検討した。

## 方 法

雌Sprague-Dawleyラットを使用し、cyclophosphamide (200 mg/kg) を腹腔内投与した。腹腔内投与から4日後に以下の3つの方法で、膀胱炎モデルのhydroxyfasudilの効果を評価した。i) hydroxyfasudilを直前に投与した群と投与しなかった群に分け、代謝ケージで排尿状態をモニタリングした。ii) urethane麻酔下、経静脈的にhydroxyfasudilを投与し、効果について膀胱内圧検査で評価した。iii)膀胱炎モデルのラットから膀胱切片を作成し、hydroxyfasudilを0.1-3  $\mu$ M投与しcarbacholの濃度-収縮曲線を作成し、hydroxyfasudilの効果を最大反応 (Emax) とpEC50(-logEC50)値の変化で検討した。

## 結 果

Hydroxyfasudilの腹腔内投与 (10 mg/kg) した群では、平均一回排尿量と最大一回排尿量が増加し、膀胱内圧検査の結果、最大排尿筋圧が減少していた。しかし排尿間隔には有意な影響を与えなかった。Carbachol濃度-収縮曲線で、Emaxはhydroxyfasudilの0.1、0.3、1、3  $\mu$ M存在下でそれぞれ対照の74.5 $\pm$ 4.2%、55.2 $\pm$ 5.6%、29.4 $\pm$ 5.6%と21.6 $\pm$ 8.2%に減少した。

## 考 察

ラット膀胱炎モデルにおける膀胱内圧測定、等尺性張力実験ではhydroxyfasudilは排尿筋収縮力を有意に抑制した。排尿行動記録において、hydroxyfasudil投与により一回排尿量の増加を認めた。以上からhydroxyfasudilは過活動膀胱の治療薬となることが示唆された。

## 結 論

Hydroxyfasudilは間質性膀胱炎に関連した過活動膀胱の治療として新たな治療薬になりうる可能性が示された。