

### 13. 前立腺肥大症モデルラットの膀胱における膀胱微小収縮に同期した求心性神経活動におよぼすタダラフィルの効果

<sup>1)</sup> 薬理学

<sup>2)</sup> 東京大学大学院 医学系研究科 コンチネンス医学 相澤直樹<sup>1)</sup>, 井川靖彦<sup>2)</sup>, 藤田朋恵<sup>1)</sup>

【目的】選択的ホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害薬タダラフィルは、前立腺肥大症による排尿障害改善薬として上市されている。今回、前立腺肥大症モデルである下部尿路閉塞 (BOO) ラットを用いて、タダラフィルが膀胱の微小収縮とそれを受容する単一求心性神経活動 (single-unit afferent activities : SAAs) に及ぼす作用を検討した。

【方法】Wistar 系雄性ラットのの前立腺部尿道を部分結紮し BOO を作成した。4日後からタダラフィル (0.1, 1 mg/kg) または溶媒を連日経口投与した。10日後にウレタン麻酔下で両側 L6 後根神経を切断後、骨盤神経電気刺激および膀胱内生理食塩水注入に反応する SAAs を左 L6 後根神経から導出し、伝導速度により A $\delta$  と C 線維に分類した。膀胱内に生理食塩水を持続注入し、30 cmH<sub>2</sub>O に到達するまでの膀胱内圧および SAAs を記録した。膀胱内圧上で発生する微小収縮 (頻度, 振幅), 膀胱内圧増大に伴って発火する SAAs, および微小収縮発生時の SAAs を解析した。

【結果】溶媒群とタダラフィル群において、微小収縮の頻度および振幅に違いを認めなかった。111本の単離神経 (A $\delta$  線維 : n=48, C 線維 : n=63) の SAAs について、膀胱内圧増大に伴って発火する C 線維の活動性は、タダラフィル 1 mg/kg 群で、溶媒群およびタダラフィル 0.1 mg/kg 群に比べ低値を示した。加えて、微小収縮発生時の SAAs は、溶媒群では微小収縮の立ち上がり時 (上昇期) に同期して SAAs が一過性に高値を示したのに対し、タダラフィル 0.1 および 1 mg/kg 群では活動性に違いを認めなかった。他方、A $\delta$  線維では、溶媒群とタダラフィル群に活動性の違いを認めなかった。

【考察】タダラフィルは、BOO ラットにおいて微小収縮に同期して間歇的に増強する C 線維の SAAs を抑制した。この知見は、PDE5 阻害薬が前立腺肥大症に伴う尿意切迫感の発生を抑制する一機序であるかもしれない。

### 14. Enhanced Light Mechanical and Chemical Stimuli-evoked Itch in a Mice Model of Menopause

埼玉医療センター 皮膚科

一桝菜央, 片桐一元

【目的】更年期には掻痒, 蟻走感, 過敏症など乾燥肌に起因すると思われる不快な皮膚症状を生じる。しかし、そのメカニズムに関する報告はない。本研究では、更年期障害における掻痒が更年期のマウスモデルで再現されるかどうかを検討し、かゆみのメカニズムを解明する。

【方法】卵巣摘出により更年期モデルマウスを作成し、エストロゲン補充群, 対照群と比較検討した。マウスの頸部を様々な太さの von Frey filament で反復刺激し掻痒回数を測定する touch alloknesis, 掻痒誘発物質 (セロトニン, ヒスタミン, クロロキン) を皮内投与し同部位を von Frey filament で反復刺激し掻痒回数を測定する pruritogen-evoked alloknesis を施行し掻痒を評価した。また、表皮内神経の伸長を抗 PGP 9.5 抗体を用いて免疫蛍光染色にて解析を行い、real-time RT-PCR では表皮内神経伸張に関する因子を測定した。

【結果】Touch alloknesis, pruritogen-evoked alloknesis いずれの方法においても対照群と比較して卵巣摘出群で搔破回数が多く、エストロゲン補充群では減少した。卵巣摘出群では表皮内神経が増加し、real-time RT-PCR では Sema3A の mRNA の発現が低下していた。

【考察・結論】卵巣摘出による更年期モデルマウスでは、かゆみ過敏が誘導されており、皮膚バリア機能異常により誘導される表皮内神経伸長が関与していると考えられた。