

〈1〉糖尿病性低活動膀胱ラットモデルにおける膀胱求心性神経活動の変化の解明： 求心性神経活動促進薬の低活動膀胱に対する効果の検討

東京大学大学院医学系研究科 コンチネンス医学講座 相澤 直樹

当初の計画では、糖尿病誘発のためにストレプトゾトシン (STZ)を用いる計画であったが、STZ 誘発糖尿病ラットは、血糖値が糖尿病患者と比べてかけ離れて高く、ヒト 1 型糖尿病に類似した病態を示すのに対して、遺伝的糖尿病モデルラットである Goto-kakizaki ラット(GK ラット)は、比較的緩やかな血糖値上昇を示し、ヒト 2 型糖尿病に類似した病態を示すとされているため、GK ラットを用いることにした。現在入手可能な GK ラットは雄のみであることから、雄の GK ラットを用いて研究を行った。GK 雄ラットおよび対照群としての Wistar 雄ラットをそれぞれ 8 匹ずつ 4 週齢で入荷し、5 週齢から隔週ごとに 44 週齢まで、体重測定、血糖値測定、心拍数・血圧測定および 24 時間排尿行動測定(FV 測定)を行った。その結果、GK ラット群では、対照群と比べて、5 週齢から体重は有意に低く、血糖値は有意に高く、一回排尿量は有意に増大していた。別のラット(各群 16 匹)を用いて、10 週齢で覚醒下無拘束状態において膀胱内圧測定 (CMG) および摘出膀胱平滑筋条片を用いた *in vitro* 機能実験を行った。その結果、覚醒下 CMG では、解析した各種パラメータについて 2 群間で有意差を認めるものはなかった。摘出膀胱を用いた機能実験では、カルバコール誘発排尿筋収縮反応および電気刺激誘発排尿筋収縮反応のいずれにおいても、2 群間で有意差を認めなかった。CMG 後、ウレタン麻酔下において、膀胱の求心性神経伝達路である骨盤神経の障害の有無を調べる目的で、骨盤神経を電気刺激し、それによって L6 および S1 後根神経線維で発生する活動電位の伝導速度を測定した。対照群の Wistar ラットでは中央値は 2.10 m/second (N=8, n=1036)であったのに対して、GK ラット群の伝導速度の中央値は 2.20 m/second (N=6, n=1221)であり、CMG の結果と同様に、求心性神経伝導速度においても、10 週齢の時点では、2 群間に有意差を認めなかった。以上の結果から、GK ラットは、5 週齢から高血糖を示し、排尿行動測定上は少なくとも一回排尿量が有意に増加し、糖尿病によって膀胱知覚低下が惹起されていることが推測された。しかしながら、10 週齢の時点での評価では、今回用いた測定系では明らかな知覚神経障害や排尿筋低活動を検出することはできなかった。一方で、FV 測定での GK ラットにおける一回排尿量は、44 週齢まで有意に多い状態が継続することが観察された。現在、46 週齢での CMG・摘出膀胱を用いた機能実験および求心性神経伝導速度測定を実施中である。