

〈7〉メタボリックシンドロームにおける過活動膀胱の病態メカニズム解明と新規治療薬開発

RhoA/ROK pathway involves in bladder dysfunction secondary to chronic bladder ischemia

仙塩利府病院 高橋 則雄

【目的】近年、メタボリックシンドロームと過活動膀胱（OAB）の関連性が指摘され、動脈硬化に伴う慢性膀胱虚血が OAB 発生機序の一つとして注目されている。本研究は、メタボリックシンドロームに伴う動脈硬化の観点から OAB の病態メカニズムを解明し、新規治療薬開発の可能性を探索する。

【方法】我々の開発した、両側総腸骨動脈の内皮傷害と高脂肪食により作成した動脈硬化ラットモデルを使用した。我々は、以前、下部尿路閉塞による慢性膀胱虚血において、RhoA/ROK 系の病態への関与を明らかにした。そこで、本研究では動脈硬化での RhoA/ROK 系に注目し、膀胱血流障害の病態への関与と薬剤の効果について検討を行った。

【結果】膀胱内圧測定では、動脈硬化（AI）群は、control 群と比較して、排尿間隔・膀胱容量が有意に低下していた。組織学的検討では、AI 群において、総腸骨動脈壁が有意に肥厚していた。オルガバスタディでは、AI 群の膀胱平滑筋は経壁電気刺激、ATP、KCL のいずれの刺激に対しても収縮反応が低下していた。AI 群のカルバコール（CC_h）に対する一過性収縮反応は低下していたが、一過性収縮に引き続く収縮が減衰せず収縮力を維持していた。この持続性収縮に対する Y-27632（ROK 阻害剤）による弛緩反応では、AI 群が control 群に比較して有意に弛緩していた。ウェスタンブロットによる検討では、RhoA、ROK β 、Phospho-MLC の発現量が AI 群で有意に増加していた。ROK α に関しては有意差を認めなかった。

【結論】動脈硬化による慢性膀胱虚血により、膀胱平滑筋の収縮反応は低下する。RhoA/ROK 経路は、慢性膀胱虚血での CC_h 刺激後にみられる持続収縮の維持に関与している可能性がある。この持続収縮が OAB にみられる膀胱の不安定性の一因である可能性がある。ROK 阻害剤は、動脈硬化による慢性膀胱虚血とそれに伴う過活動膀胱を改善する可能性がある。

参考文献

1. Sagawa K, Takahashi N, et al. Impaired detrusor contractility in a rat model of chronic bladder ischemia. Urology, 81(6), 1379.e9-14, 2013.