

〈5〉中枢神経尿禁制機構の解明と腹圧性尿失禁に対する新しい薬物療法の開発

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻 宮里 実

腹圧性尿失禁は、成人女性の3、4人に1人の割合でみられる女性に特有の尿失禁である。男性でも直腸癌や前立腺癌の術後に同様な症状を呈する。原因として、出産や骨盤内の手術後の骨盤底筋群の脆弱化（urethral hypermobility）や尿道括約筋機能の低下（sphincter deficiency）が言われているが、手術療法以外有効な治療法は確立されていない。2006年6月から2008年5月まで、アメリカピッツバーグ大学泌尿器科で特に、ラットくしゃみ時の中枢神経の尿禁制機構についての研究を行った。それによると、くしゃみ時には体性神経（陰部神経）と骨盤底横紋筋を支配する神経を介した尿禁制反射が起こることを解明した。さらに、その中枢となるのは仙髄にあるオヌフ核で、脳幹部からの下行性ノルアドレナリンとセロトニンニューロンがオヌフ核に作用して尿禁制反射を増強することを解明した（1）。しかし、ノルアドレナリンやセロトニンの受容体にはたくさんのサブタイプが存在し、どのサブタイプが尿禁制反射を増強、または抑制するかまだ十分に解明されていない。そこで、今回神澤財団からの助成で、正常ラット、膣壁をバルーン拡張した腹圧性尿失禁モデルラット（vaginal distention; VD ラット）を用いて、ノルアドレナリンとセロトニン受容体サブタイプの作用薬や遮断薬を単独または組み合わせて静脈内または脊髄髄腔内に投与して、くしゃみ時の尿禁制反射に及ぼす影響を検討した。それによると、セロトニン（5-HT）2C とアドレナリン α 1 レセプターが尿禁制反射を増強、一方、5-HT1A または α 2 レセプターが抑制した。その結果はすでに国内外の学会で報告しており（2）、今後腹圧性尿失禁に対する新たな薬物療法の開発に貢献する研究として注目されている。現在、脳梗塞ラットを用いて脳血管障害患者の混合性尿失禁機序の解明を行っている。

参考文献

1. Miyazato M, Kaiho Y, Kamo I, Chancellor MB, Sugaya K, de Groat WC, Yoshimura N. Effect of duloxetine, a norepinephrine and serotonin reuptake inhibitor, on sneeze-induced urethral continence reflex in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 295(1): F264-71, 2008.
2. Miyazato M, Kaiho Y, Kamo I, Kitta T, Chancellor MB, Sugaya K, Arai Y, de Groat WC, Yoshimura N. Role of Spinal Serotonergic Pathways in Sneeze-induced Urethral Continence Reflex in Rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 297(4): F1024-31, 2009.
3. Kawamorita N, Kaiho Y, Nakagawa H, Miyazato M, Matsushita M, Arai Y. Novel rat model of stress urinary incontinence with a retroflexed bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, in press, 2010.