琉球大学学術リポジトリ

# ラット膀胱におけるギャップ結合蛋白質コネキシン43と加齢に伴う排尿筋低活動との関係


| メタデータ | 言語:<br>出版者: 琉球大学<br>公開日: 2015-03-27<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 大城, 琢磨, Oshiro, Takuma<br>メールアドレス:<br>所属: |
| --- | --- |
| URL | http://hdl.handle.net/20.500.12000/30598 |

（別紙様式第３号）

# 論　文　要　旨

論　文　題　目

**Relationship between connexin43-derived gap junction proteins in the bladder and age-related detrusor underactivity in rats**

(ラット膀胱におけるギャップ結合蛋白質コネキシン 43 と加齢に伴う排尿筋低活動との関係)

氏　名　大城 琢磨　印

【目的】加齢に伴い膀胱収縮力は低下し（排尿筋低活動）、頻尿、尿失禁といった排泄障害を引き起こす。これら膀胱の不可逆的変化は著しく高齢者の生活の質を損なう。一方、膀胱平滑筋細胞間の直接的な情報伝達としてギャップ結合があり、近年これが膀胱収縮に関し重要な役割を果たしていることが報告されている。そこで、加齢に伴う排尿筋低活動のメカニズムについて、膀胱の代表的ギャップ結合蛋白であるコネキシン43の働きに着目して、膀胱機能評価との関連で検討した。

【方法】実験動物はメスのSprague-Dawleyラット3カ月齢の若年群（n=28）と12カ月齢の加齢群（n=20）を使用した。

1）ウレタン麻酔下で尿道から膀胱にカテーテルを挿入し、生理食塩水を一定速度で注入した状態で膀胱内圧の連続的な測定を行い膀胱機能を両群で比較した。

2）若年ラットに対しウレタン麻酔下で尿道より膀胱にカテーテルを挿入し、尿管およ

び尿道を結紮し膀胱を閉鎖空間にした上で、非選択的ギャップ結合乖離薬である Carbenoxolone を注入し、等容量性に膀胱内の圧測定を行いギャップ結合の働きを確認した。

3）ウエスタンブロット法を用いて膀胱コネキシン43蛋白の定量を行い、GAPDH を内部標準に両群で比較した。

4）膀胱の組織所見を確認するためマッソントリクローム染色と、コネキシン43の免疫染色を行い両群で比較した。

【結果】

1）連続膀胱内圧測定で、若年群に比べ加齢群では膀胱内圧上昇に伴う膀胱収縮圧が27%減少し残尿は増加した。しかし、膀胱収縮間隔は両群で差がなかった。

2）若年群の等容量膀胱内圧測定で、Carbenoxolone 投与で反射性の膀胱収縮が抑制された。さらに、Carbenoxolone を wash out すると膀胱収縮は再開した。

3）膀胱コネキシン43蛋白の発現量は、加

齢群は若年群に比べ28%減少した。

4）マッソントリクローム染色による組織学的所見では、加齢群は膀胱平滑筋のhypertrophyと線維組織の増生を認め、免疫組織ではコネキシン43の発現が減少した。

【考察】加齢群では、若年群と比較して膀胱コネキシン43蛋白量が低下し膀胱収縮圧が低下したことから、加齢に伴う排尿筋低活動の一因として膀胱ギャップ結合の機能低下が示唆された。若年群で、ギャップ結合乖離薬の投与が膀胱収縮を抑制したことから、ギャップ結合は正常の膀胱収縮に重要な役割を果たしていることが示唆された。さらに、加齢に伴い、膀胱平滑筋のhypertrophyと線維組織の増生が認められた。これらのことから、加齢に伴う排尿筋低活動は膀胱ギャップ結合の機能低下により膀胱平滑筋間の情報伝達の障害に起因する可能性が示唆された。本研究は加齢と排尿筋低活動の関連性について新たなエビデンスとなったと考えている。