

3 ハンナ型間質性膀胱炎モデルラットに 対する漢方薬の抗酸化作用と鎮痛作用

昭和大学医学部泌尿器科学講座¹⁾
昭和大学医学部生理学講座 (生体制御学部門)²⁾

井上 達貴^{1) 2)}、角川 義樹^{1) 2)}、深貝 隆志¹⁾
塚田 愛²⁾、砂川 正隆²⁾

【背景・目的】間質性膀胱炎・膀胱痛症候群(IC/BPS)は、頻尿、尿失禁、排尿痛、慢性骨盤痛などの下部尿路症状を引き起こす非特異的な膀胱の慢性炎症性疾患である。ICはHunner病変の有無によりHunner型IC(HIC)と非Hunner型IC(NHIC)に分類される。ICは確立された治療法がなく、対症療法が主である。日本では西洋薬に加えて漢方薬がよく臨床で使用される。抑肝散(YKS)は神経症に効果があり、また鎮痛作用からも様々な疼痛性疾患に対して使用されている。近年ICの治療にDMSO膀胱注入が保険適応になり、DMSOが還元剤であること、漢方薬自身も抗酸化能を有することに着目し、ICに対するYKSの効果モデル動物を用いて分析し、その抗酸化活性と作用機序としての役割を探ることで、HICの治療薬としての可能性を検討した。

【方法】YKSの抗酸化能は、電子スピン共鳴法(ESR)にてヒドロキシルラジカル($\cdot\text{OH}$)消去能を測定することにより評価した。次に、Toll-like receptor-7 agonist誘発のHICモデルラットを用いて、YKSの効果を検討した。モデルラットの膀胱を摘出し、膀胱壁における酸化ストレスパラメータ(活性酸素代謝物[ROM]、 $\cdot\text{OH}$ 、8-hydroxy-2'-deoxyguanosine [8-OHdG])の発現を調べた。

【結果】電子スピン共鳴(ESR)スピントラップ法を用いて抗酸化能を測定。抗酸化物質として知られるアスコルビン酸を同量添加した場合と比較すると、YKSは低い $\cdot\text{OH}$ 消去能を示したが1日の摂取量で比較した場合、YKSの方が高い $\cdot\text{OH}$ 消去能を示した。von Frey試験において、侵害刺激に対する閾値を測定。HIC群では対照群に比べ有意な閾値の低下が認められたが、YKSの投与によりその低下が抑制された。酸化ストレスパラメータは、摘出した膀胱組織をホモジネートしたものをを用いた。対照群に比べHIC群で増加傾向(ROM、8-OHdG)または有意な増加を示したが、YKSによりこれら増加は有意に抑制された。

【考察】YKSには多くの成分が含まれており、主成分はいずれも抗酸化力を有している。ICにおける活性酸素の関与と抗酸化物質の効果については、数多くの動物実験により示唆されている。今回実験ではTLR7 agonist誘発HIC動物モデルを使用した。TLR7は、B細胞、マクロファージ、樹状細胞などの免疫細胞に発現し、ウイルスや細菌の一本鎖RNAを認識し、インターフェロンや炎症性サイトカインの産生を誘導して感染防御に関与する。好中球やB細胞では、TLR7アゴニストがNADPHオキシダーゼを活性化し、活性酸素の産生を増加させる。YKSに含まれるリクイリチン、リクイリチンアピオサイド、フェルラ酸には、NADPHオキシダーゼの活性を抑制する作用があることが報告されている。今後はYKS成分の個々の $\cdot\text{OH}$ 消去能と、TLR7およびNADPHオキシダーゼに対するYKSの効果を検証する予定である。

【結語】HICモデルラットにおけるYKSの効果、抗酸化能を検討した。YKSの抗酸化作用が鎮痛作用に関与している可能性を示唆された。YKSがHIC症状を抑制する可能性を示唆された。