

論文の要旨

申請者 新地 祐介

研究論文題目

尿道狭窄予防を目的とした薬剤徐放尿道カテーテルの開発

1 目的

尿道狭窄症は様々な原因により尿道内腔が狭小化する疾患である。尿道内腔の狭小化が進行すると、排尿障害のみならず、尿閉、尿路感染症、敗血症、膀胱結石症、瘻孔などが続発し最終的には腎不全まで進行し、患者の Quality of life (QOL) を著しく低下させる原因となる。尿道狭窄症の原因として、外傷、尿路感染症、医原性、特発性などが挙げられ、その多様な原因のためにあらゆる年齢層に起こりうる。特に若年者では治療が長期化すると QOL の低下や就労への影響は大きい。

尿道狭窄症の治療方法は尿道拡張（ブジー）や尿道内視鏡を用いた内尿道切開術などの簡便な治療が広く普及しているが、これらの治療方法は短期的には有効でも、長期的には高率に再狭窄し、治療の長期化を招く。尿道狭窄症を根本的に解決し得る唯一の手段は尿道再建手術を行うことである。しかしながら、尿道再建手術は難易度が高く、施行できる術者と施設は限られている。一方、尿道狭窄症の予防に関しては、ドセタキセル、マイトマイシン C、ボツリヌス毒素、タダラフィルなどの抗線維化作用のある薬物を用いた研究が行われており、効果を認めているが、それら薬物の副作用や安全性の観点から臨床応用には至っていないのが現状である。

本研究の目的は、尿道狭窄症の予防と経尿道的手術の再狭窄の予防を目指すものである。

2 対象並びに方法

本研究ではまず、口腔粘膜上皮細胞を用いて多くの成長因子から上皮細胞増殖に不可欠な成長因子を *in vitro* にて探索した。その後、生分解性コラーゲンからの insulin-like growth factor-1 (IGF-1) の徐放性の検討を indocyanine green (ICG) を用いて評価した。続いてボール電極を用いたウサギ尿道障害モデルの作製を行った。最後にウサギ尿道障害モデルを用いて IGF-1 徐放性尿道カテーテルによる尿道狭窄予防効果の検討を行った。

(1) 尿道上皮再生に必要な成長因子の同定

cell viability は colony forming assay で、最適濃度の決定は MTT assay で行った。

(2) IGF-1 の徐放性の確認

ICG にて蛍光した IGF-1 を尿道カテーテルに装着したコラーゲンに滴下し、ウサギ尿道に挿入した。ICG の蛍光を測定することでウサギ尿道内での徐放能を評価した。

(3) 尿道障害モデルの作製

とりささみ肉を用いて電気メスの最適出力の検討を行った。続いてウサギを用いて障害モデルの検討を行った。

(4) IGF-1 徐放性尿道カテーテルによる尿道狭窄予防の検討

ウサギ障害モデルを用いて IGF-1 徐放性尿道カテーテルによる尿道狭窄予防効果の検討を行った。

3 成 績

(1) インスリンを除いた培地のみ有意にコロニー形成が低下し、インスリンが上皮細胞増殖に必須の因子であることが証明された。また IGF-1 がインスリンと同様の細胞増殖活性を示すことも証明された。

(2) ICG の蛍光が約 1 週間は観察された。また、IGF-1 は約 1 週間徐放されていることが証明された

(3) 40W5 秒間という条件において全例でウサギ尿道が障害され、合併症も認められなかった。

(4) IGF-1 徐放性尿道カテーテル挿入群において尿道狭窄幅、開存率が有意に改善していた。

4 考 察

in vitro でインスリンおよび IGF-1 は上皮細胞増殖に不可欠であることが colony forming assay、MTT assay にて証明できた。IGF-1 は徐放性尿道カテーテルから約 1 週間は徐放されていることを in vivo で証明できた。ボール電極を用いた簡便なウサギ尿道障害モデルは安定して作製することが可能であった。そのウサギ尿道障害モデルを用いて IGF-1 徐放性尿道カテーテルは尿道上皮細胞の再生に寄与し、尿道狭窄が予防できることを証明した。

5 結 論

IGF-1 徐放性尿道カテーテルは尿道上皮を再生し、有意に尿道狭窄予防効果を示した。