

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	原 寛 彰
論文審査担当者	主 査 田 中 直 樹 副 査 梅 村 武 司・栗 田 浩・齊 藤 源 顕
論文題目	<b>Cold stress-induced bladder overactivity in type 2 diabetic mellitus rats is mitigated by the combination of a M<sub>3</sub>-muscarinic antagonist and a β<sub>3</sub>-adrenergic agonist</b> (冷えストレスに起因する 2 型糖尿病ラット排尿筋過活動に対する M <sub>3</sub> ムスカリン受容体拮抗薬と β <sub>3</sub> アドレナリン受容体作動薬の併用による抑制効果)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景・目的】過活動膀胱 (OAB) は、尿意切迫感を主とした症状症候群であり頻尿をとまなう下部尿路症状のひとつである。OAB に対する治療は、排尿筋収縮を抑制するムスカリン受容体拮抗薬 (以下、抗コリン薬)、あるいは、排尿筋弛緩を促進する β<sub>3</sub> アドレナリン受容体作動薬 (以下、β<sub>3</sub> 作動薬) を中心とした薬物療法が行われる。しかし、抗コリン薬は、口渇や便秘などの副作用から、β<sub>3</sub> 作動薬は、OAB 抑制機序について十分に解明されていないことから、それぞれ長期投与や増量が制限される場合が多い。そこで、低用量での抗コリン薬と β<sub>3</sub> 作動薬との併用療法は、副作用を低減させるとともに長期間の治療が可能と考えられる。</p> <p>2 型糖尿病患者の約 20% が OAB 症状を有することが知られている。また、薬物治療に抵抗性を呈するため、治療に難渋する症例が多く、一過性の要因、例えば、寒冷季節などにおける「冷えストレス」によっても増悪する。糖尿病患者の OAB 症状に対して、低用量での抗コリン薬と β<sub>3</sub> 作動薬との併用療法は、非常に有効だと考えられる。本研究では、2 型糖尿病モデルラット (Goto-Kakizaki: GK ラット) を用いて、抗コリン薬と β<sub>3</sub> 作動薬との併用療法は、冷えストレスを模倣した急激な低温への暴露によって起因する排尿筋過活動を緩和できるかを検討した。</p> <p>【方法】10 週齢雌 GK ラットを 4 週間高脂肪飼料で飼育した。飼育後、膀胱内圧測定 2 日前に、内圧測定用のカテーテルを膀胱に、薬物投与用カテーテルを腹腔内にそれぞれ留置して、対照薬投与群、0.1、または、1.0 mg/kg 抗コリン薬 (ソリフェナシン) 単剤投与群、0.1、または、1.0 mg/kg β<sub>3</sub> 作動薬 (ミラベグロン) 単剤投与群、0.1 mg/kg ソリフェナシンとミラベグロン併用投与群、あるいは、1.0 mg/kg ソリフェナシンとミラベグロン併用投与群に分けた (各群 n=6)。膀胱内圧測定は、内圧測定用のカテーテルを介して定時速度 (10 ml/hr) の生理食塩水を連続的に膀胱内注入して、蓄尿時膀胱基底圧、排尿時膀胱収縮圧、排尿間隔時間、一回排尿量を記録した。最初に、室温 (27±2°C) 下で膀胱内圧測定を行った後、薬物投与用カテーテルから各薬剤を腹腔内投与した。投与 10 分後に測定を再開して薬剤投与後の膀胱機能を記録した。続いて、ラットを低温環境 (4±2°C) に速やかに移して、40 分間の膀胱内圧測定を行った。ラットを再び室温に戻して測定を終了した。その後、膀胱を摘出して M<sub>3</sub> ムスカリン受容体、および、β<sub>3</sub> アドレナリン受容体の組織学的解析を行った。また、4 週間高脂肪飼料で飼育した別の GK ラット (n=12) の膀胱で M<sub>3</sub> ムスカリン受容体、および、β<sub>3</sub> アドレナリン受容体の遺伝子発現解析を行った。</p> <p>【結果】室温下では、各薬剤投与による膀胱機能の変化が認められなかった。対照薬群、ソリフェナシン単剤投与、ミラベグロン単剤投与、あるいは、低用量併用群では、室温から低温下へ移行すると排尿間隔時間の短縮と膀胱容量の減少を呈する排尿筋過活動が認められた。しかし、高用量併用群では、低温下へ移行したとき、排尿間隔時間の短縮 (約-15%) と膀胱容量の減少 (約-7%) は、対照薬群の排尿間隔時間の短縮 (約-46%) と膀胱容量の減少 (約-42%)、および、低用量併用群の排尿間隔時間の短縮 (約-55%) と膀胱容量の減少 (約-46%) と比較して有意に抑制されており、排尿筋過活動の一部が抑制された。</p>

GK ラットの膀胱組織内において、M<sub>3</sub> ムスカリン受容体と β<sub>3</sub> アドレナリン受容体の発現は、ウロプラキン III 陽性尿路上皮層、α 平滑筋アクチン陽性排尿筋層、カルシトニン遺伝子関連ペプチド陽性求心性神経細胞での発現が認められた。また、M<sub>3</sub> ムスカリン受容体 mRNA は、β<sub>3</sub> アドレナリン受容体 mRNA よりも高い発現量を示した。

【考察】 健常 Sprague Dawley ラットと 4 週間高脂肪飼料飼育の健常 Wister Kyoto ラットの冷えストレス排尿筋過活動は、抗コリン薬によって抑制されないが、β<sub>3</sub> 作動薬によって抑制される。つまり、健常ラットでの冷えストレス排尿筋過活動の機序では、M<sub>3</sub> ムスカリン受容体を介する排尿反射経路よりも β<sub>3</sub> アドレナリン受容体を介する排尿反射経路の関与が示唆されている。一方で、病態モデル動物の一つである自然高血圧発症ラットでは、GK ラットで効果が認められなかった低用量の抗コリン薬と β<sub>3</sub> 作動薬との併用投与により冷えストレス排尿筋過活動が抑制される。したがって、冷えストレス排尿筋過活動は、末梢神経障害などによる神経原性要因、膀胱血流障害などによる筋原性要因など基礎疾患に影響を受ける複数の機序が存在すると考えられた。

抗コリン薬による薬物治療を受けている OAB 患者の約 80% が副作用を訴えると報告されている。抗コリン薬と β<sub>3</sub> 作動薬の併用療法は、副作用を低減、回避しながら長期投与を可能にして、患者の QOL を向上、改善させることが期待できる。

【結語】 GK ラットの冷えストレス排尿筋過活動は、1.0 mg/kg 抗コリン薬と 1.0 mg/kg β<sub>3</sub> 作動薬との併用投与によって、一部抑制されることが示された。GK ラットの膀胱内において、M<sub>3</sub> ムスカリン受容体、β<sub>3</sub> アドレナリン受容体は、尿路上皮層、平滑筋層、求心性神経細胞での発現を認めるとともに、M<sub>3</sub> ムスカリン受容体は、β<sub>3</sub> アドレナリン受容体よりも高発現であることを示した。