

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	山 岸 貴 裕
論文審査担当者	主 査 田 中 榮 司 副 査 花 岡 正 幸 ・ 大 森 栄
論文題目	Alpha ₁ -Adrenergic Receptors Mediate Bladder Overactivity Induced by Cold Stress in Rats with Bladder Outlet Obstruction (下部尿路閉塞モデルラットの冷えストレス誘発排尿筋過活動における α_1 受容体の機能的役割の考察)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】前立腺肥大症などの下部尿路閉塞による蓄尿障害、排出障害、排尿後症状などの下部尿路症状の治療には、未だに多くの課題がある。下部尿路症状発症機序としては、下部尿路閉塞による膀胱の過伸展が膀胱血流の低下を引き起こし膀胱内の排尿筋、神経などを障害するとともに、正常の排尿ではあまり排尿に関連しない無髄C線維が活性化されることで症状が誘発されると考えられている。その一方、低温環境への変化、つまり寒冷刺激を受けると尿意切迫、頻尿、夜間頻尿などの下部尿路症状を経験することがある。しかし、寒冷刺激によって引き起こされる下部尿路症状の機序については、不明な点が多く、下部尿路閉塞では、寒冷刺激による反応が、どのように変化するのかもわかっていないのが現状である。本研究は、前立腺肥大症にともなう下部尿路症状の寒冷刺激に対する機序を解明するために、前立腺肥大症による下部尿路閉塞を模倣したラットモデルおよび$\alpha_{1D/1A}$交感神経受容体遮断薬のナフトピジルを用いて、α_1交感神経受容体の機能的役割について検討した。</p> <p>【材料及び方法】10週齢雌SDラットをペントバルビタール麻酔下にて下腹部を開腹し、尿道をチューブとともに結紮した後、チューブのみを抜き閉腹した。その後、4週間通常飼育し、下部尿路閉塞(B00)モデルとした。また、尿道を結紮しなかった動物を偽手術ラットとした。4週間の通常飼育後、B00モデルでは閉塞を解除し、膀胱内圧測定のための膀胱留置カテーテルを挿入した。このとき、膀胱容量が2-5mlを示すラットをB00完成モデルとして膀胱内圧測定に用いた。膀胱内圧測定用カテーテルを挿入して2日後、薬物投与用に頸静脈にカテーテルを留置し、B00ラットの膀胱内圧測定を室温下(RT, 27±2°C)で20分間行い、基準の膀胱内圧曲線とした。続いて、0.3mg/kg ナフトピジル(n=6)、あるいは、対照薬(n=5)を頸静脈より投与した。投与5分後、ラットを速やかに低温下(LT, 4±2°C)に移行し、膀胱内圧測定を40分間行った。膀胱内圧測定を行ったB00ラットと正常組織としての偽手術ラット(n=8)の膀胱を摘出した。摘出した膀胱をトリミングし、約1/3の膀胱組織からα_{1A}とα_{1D}受容体 mRNA の発現レベルを解析し、残りの組織に対して、α_{1A}あるいはα_{1D}受容体抗体と、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)抗体を用いた二重免疫組織染色を行った。</p> <p>【結果】下部尿路閉塞の4週間後、B00ラット(n=11)を無作為に、ナフトピジル群(n=6)、対照群(n=5)分けて検討を行った。対照群、ナフトピジル投与群ともに室温から低温に移行すると、膀胱基底圧の有意な増加、1回排尿間隔の有意な低下、および、膀胱容量の有意な低下が認められた(それぞれ P<0.01)。しかし、ナフトピジル投与群の低温への移行に伴うこれらの増減は、対照群と比較すると有意に抑制されていた(P<0.05)。下部尿路閉塞ラット膀胱におけるα_{1A}受容体 mRNA の発現は、偽手術ラットと差がなかった。しかし、下部尿路閉塞ラット膀胱におけるα_{1D}受容体 mRNA は、偽手術ラットと比較して、有意な高発現を示した。下部尿路閉塞ラット膀胱でのCGRP陽性求心性神経上のα_{1A}受容体の発現は、偽手術ラット膀胱との差が認められなかった。しかし、下部尿路閉塞ラット膀胱でのCGRP陽性神経細胞上のα_{1D}受容体発現は、偽手術ラット膀胱よりも高発現している傾向を示した。</p>

【考察】これまでの研究から、冷えストレス誘発性排尿筋過活動には、求心性無髄C線維（レジニフェラトキシン感受性神経）の関与が報告されている。また、 α_1 交感神経受容体は、組織部位によって発現レベルには差があるものの下部尿路組織全体に発現していることも報告されている。特に、膀胱に発現する α_1 交感神経受容体は、求心性神経経路に発現していることが報告されているため、本研究では膀胱内の α_1 交感神経受容体に注目した。下部尿路閉塞では、 α_{1d} 交感神経受容体 mRNA 発現量が増加し、CGRP 陽性求心性神経細胞上の α_{1d} 交感神経受容体の発現が増加する傾向が認められた。ナフトピジルは $\alpha_{1D/1A}$ 交感神経受容体遮断薬のひとつであり、特に α_{1D} 交感神経受容体に対する親和性が高い。したがって、 $\alpha_{1D/1A}$ 交感神経受容体を介する冷えストレス誘発性排尿筋過活動がナフトピジルで抑制されたと考えられた。

これらの研究結果は、下部尿路閉塞にともなう冷えストレスによって生じる下部尿路症状の悪化の機序のひとつとして、 α_1 交感神経受容体を介した経路が存在することを示唆している。

【結論】 α_1 交感神経遮断薬は、下部尿路閉塞モデルラットにおける冷えストレス排尿筋過活動の一部を抑制した。また、下部尿路閉塞モデルラットでは α_{1d} 交感神経受容体 mRNA 発現量の増加、CGRP 陽性求心性神経細胞上での α_{1D} 交感神経受容体発現の増加傾向が認められた。これらのことより、 $\alpha_{1D/1A}$ 交感神経受容体は下部尿路閉塞における冷えストレス誘発性排尿筋過活動の制御に関与することが示唆された。