

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	野口 渉
論文審査担当者	主 査 塩沢 丹里 副 査 大森 栄 ・ 菅野 祐幸
<p>論文題目</p> <p>The relationship between $\alpha 1$-adrenergic receptors and TRPM8 channels in detrusor overactivity induced by cold stress in ovariectomized rats</p> <p>(卵巣摘出ラットにおける冷えストレス誘発排尿筋過活動に対する$\alpha 1$アドレナリン受容体と皮膚発現するTRPM8受容体の関連についての検討)</p> <p>(論文の内容の要旨)</p> <p>【目的】 临床上、閉経後の女性が頻尿や尿意切迫感などの過活動膀胱様症状を訴え受診することを経験する。エストロゲン欠乏と排尿機能の関連について諸家の報告があるが、現時点では不明な点が多い。また寒冷季節や急激な冷えなどの冷えストレスにより過活動膀胱症状が増悪することを日常生活で経験することがある。我々は以前の研究で、ラットにおいて冷えストレスにより排尿筋過活動が引き起こされる実験モデルを確立している。今回、閉経後の冷えストレスによる過活動膀胱の機序解明を目的とし、卵巣摘出ラットを用いて検討した。</p> <p>【方法】 30週齢雌SDラットを、卵巣摘出群(OVX, n=16)と偽手術群(sham, n=8)に分け、卵巣摘出術あるいは偽手術を施行し、5週間後、両群とも室温下(28±2℃)で20分間の無拘束無麻酔膀胱内圧測定を行い、basal pressure、micturation pressure、排尿間隔、排尿量、膀胱容量について評価を行った。その後、OVX群(n=8)とsham群(n=8)に生食を静注後低温下(4±2℃)に移行し、冷えストレスを与え20分間膀胱機能を評価した。またOVX群のうち8匹に、ナフトピジル(1.0mg/kg)を静注し、5分後に低温下に移行し20分間膀胱機能を評価した。その後、皮膚を摘出し、thermosensitive transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)の発現をタンパクおよびmRNAレベルで測定し、OVX群とsham群間で比較を行った。</p> <p>【結果】 皮膚のmRNAレベルのTRPM8受容体の発現はOVX群(2.36±0.61)がsham群(0.83±0.12, P<0.01)と比較し有意に増加していた。また皮膚組織に免疫染色を行いTRPM8受容体陽性の面積の割合を画像解析した。OVX群(0.0063±0.0011)がsham群(0.0031±0.0005, P<0.01)と比較しmRNAと同様に有意に増加していた。膀胱機能において室温下、低温下ともsham群、OVX群間のbasal pressure、micturation pressureに有意な差は認められなかった。室温下：低温下の排尿間隔(分)はsham群が4.16±0.36：2.98±0.48(P<0.05)、OVX群が4.30±0.54：2.02±0.26(P<0.01)であった。室温下：低温下の膀胱容量(ml)はsham群0.83±0.08：0.63±0.10(P<0.05)、OVX群が0.76±0.11：0.43±0.07(P<0.01)であった。Sham群、OVX群とも室温下と比較し低温下では有意に排尿間隔の短縮および膀胱容量の縮小が認められ、特にOVX群では顕著であった。ナフトピジル投与のOVX群の低温下での排尿間隔は4.30±0.79、膀胱容量は0.75±0.14で、生食投与のOVX群と比較し冷えストレス誘発排尿筋過活動の抑制を認めた。</p> <p>【考察】 エストロゲンは下部尿路症状に関与しており、閉経後は排尿機能に変化が生じると言われている。われわれは今回冷えストレスを与えOVX群とsham群に膀胱機能で差がないか検討した。室温下ではOVX群ではsham群と比較し膀胱容量の縮小傾向は認めたが、有意差は認められなかった。しかし、冷えストレスを与えるとsham群と比較しOVX群では排尿筋過活動を生じ有意な排尿間隔の短縮、膀胱容量の縮小を認めた。TRPM8は25-28℃で賦活化される温度感受性チャンネルであり、OVX群ではsham群と比較しmRNAおよびタンパク質レベルで皮膚のTRPM8が増加しており、OVX群の冷えストレスによる著明な排尿筋過活動の一因と考えられた。皮膚はエストロゲンによって影響を受けやすい臓器と考えられており、エストロゲンの欠乏が何</p>	

らかの経路で TRPM8 の増加につながったと考えられる。またナフトピジルを投与することにより冷ストレスによる排尿筋過活動が抑制された。このことから、冷ストレスによる排尿筋過活動の機序に α アドレナリン受容体が一部関与していると考えられた。

【結論】 OVX 群では皮膚の TRPM8 受容体の発現が増加した。OVX 群が sham 群と比較し冷ストレスによる排尿筋過活動が著明である一因として考えられた。またその機序の一部に、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体が関与していると考えられた。