

論文の内容の要旨

論文題目 排尿機能における α_1 -アドレナリン受容体
過活動膀胱における役割

指導教官 北村 唯一教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 13 年 4 月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏 名 陳 沁

1. はじめに

現在、前立腺肥大症 (BPH) に伴う bladder outlet obstruction (BOO) による排尿障害の治療薬には α_1 アドレナリン受容体 (α_1 受容体) 遮断薬が広く使用されている。しかし、BOO が引き起こす症状には尿線細小などの閉塞症状に加えて尿意切迫や頻尿といった過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) 症状があり、QOL に大きなインパクトを与える。通常、OAB の治療は、抗ムスカリン薬が使用されるが、BOO を有する患者では尿閉などの排尿困難の増悪が懸念されるため、同薬が使用できないことも多い。

一方、 α_1 受容体遮断薬は BPH の閉塞症状を改善させるだけでなく、OAB 症状も改善させることが近年明らかにされている。しかし、その作用機序には

不明な点が多い。最近の研究により、 α_1 受容体は前立腺だけでなく、膀胱にも存在していることが明らかになった。 α_1 受容体には 3 つの subtypes (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) が同定されているが、 α_{1D} 受容体は膀胱平滑筋に比較的多く存在し、B00 ラットでは α_{1D} 受容体の発現がさらに亢進することが明らかになり、OAB 症状との関連が注目されている。そこで、本研究は尿道部分閉塞 (B00) ラットのモデルを作成し、 α_{1A}/α_{1D} 受容体遮断薬であるタムスロシンの膀胱機能に対する影響を検討した。さらに α_{1D} 受容体ノックアウトマウスにおける膀胱機能を解析した。

2. B00 ラットモデルの作製 (研究 1)

BPH における排尿障害を再現する目的でラットの B00 モデルを作成し、48 時間排尿動態および無麻酔下膀胱内圧を検討した。

方法： 雌性 SD ラットを control 群, sham 手術群と B00 群に分けた。B00 群では、下腹部正中切開し、外尿道口より外径 1mm のカテーテルを挿入し、恥骨下尿道周囲を 3-0 縫合糸にて結紮した。カテーテルを取り除き、尿道は内径 1mm の尿道部分閉塞を作成した。4 週間後、尿道周囲の縫合糸を解除した。ラットをメタボリックゲージに入れ、48 時間の排尿パターンを測定した。膀胱内圧の測定は膀胱頂部より PE50 を挿入し、2 日後無麻酔下に測定した。

結果： B00 ラットは control 群および sham 手術群ラットに比べ、膀胱重量、膀胱容量、残尿量、一日排尿回数の著明な増加を認めた。

以上より、適切な B00 ラットモデルを作成し得たと考えられた。

3. B00 ラットにおける 1 受容体遮断薬の膀胱機能への影響 (研究 2)

タムスロシンは 1A/1D 受容体遮断薬であり、B00 の排尿障害を改善する薬剤として、現在世界で最も多く使用されている。本実験は B00 ラットを用いて、タムスロシンのラット膀胱機能への影響を検討した。

方法： 雌性 SD ラット 50 匹を sham 手術群と B00 群に 25 匹ずつ分け、各群はさらに 5 匹ずつのグループに分け、それぞれ生食水およびタムスロシン 2, 4, 8, 16 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ の 4 用量を、ラットの背頸部皮下に mini osmotic pump にて持続投与した。研究 1 と同様に 48 時間排尿パターンを測定し、膀胱内圧測定は生食水投与グループおよびタムスロシン 8 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ 投与グループで行った。

結果： 1A/1D 受容体遮断薬タムスロシンの投与に伴い、sham 手術群および B00 ラットともに用量依存的に排尿回数が有意に減少し、膀胱容量、排尿量が有意に増大した。また、B00 ラットは sham 手術群ラットに比較して、その変化率が有意に大きかった。

最近の研究によると、ヒト膀胱排尿筋において 1D 受容体は mRNA 並びに蛋白レベルにおいて 1A 受容体の約 2 倍発現しており、また B00 ラットでは 1D 受容体は 1A 受容体の約 3 倍にまで発現が亢進していることが報告されている。従って本研究の結果を合わせて、OAB 症状発生に 1D 受容体が関与している可能性が示唆された。

4. 1D 受容体ノックアウトマウスにおける膀胱機能の検討 (研究 3)

本研究は 1D-knockout (1D-KO) および wild-type マウスを用いて、48 時間

排尿動態および膀胱内圧測定にて膀胱機能を検討した。

方法： マウスを独自に開発したメタボリックゲージに入れ、48 時間排尿パターンを測定した。膀胱内圧の測定は膀胱頂部よりシリコンチューブを挿入し、2 日後無拘束無麻酔下に測定した。また、膀胱および尿道を摘出し、組織構築を解析した。

結果： 1D-KO マウスは Wild-type マウスに比べ、1 日排尿回数が有意に少なく、膀胱容量および 1 回排尿量は有意に多かった。一方、最大排尿時圧や膀胱排尿筋、尿道組織の変化には明らかな差異を認めなかった。

5. まとめ

1A/1D 受容体遮断薬タムスロシンは B00 ラットにおける排尿筋過活動を改善させた。また、1D-KO は wild-type マウスに比べ、排尿回数の減少、膀胱容量や排尿量の増大が認められた。以上より、1D 受容体は OAB 発生に関与している可能性が示唆された。