

審査の結果の要旨

氏名 熊野 信太郎

本研究は過活動膀胱における膀胱機能障害の発生に T 型および N 型カルシウムイオンチャンネルが関与しているか否かを解明するために、過活動膀胱の動物モデルである下部尿路閉塞ラットを用いて、RT-PCR 法での各カルシウムイオンチャンネルの発現の検討、および *in vivo* での膀胱内圧測定、*in vitro* での摘出膀胱機能実験を行い、各カルシウムイオンチャンネルの膀胱機能障害の発生における役割の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 下部尿路閉塞ラットでは対照群である偽手術ラットと比較して、T 型カルシウムイオンチャンネルの発現が膀胱全層、膀胱平滑筋、膀胱尿路上皮において増加していた。また、下部尿路閉塞ラットでは偽手術ラットと比較して N 型カルシウムイオンチャンネルの発現が膀胱平滑筋において増加していた。
2. *in vivo* での膀胱内圧測定実験において、T 型カルシウムイオンチャンネル阻害薬である RQ 00311610 は偽手術ラットの膀胱内圧パラメータに影響を与えなかったが、下部尿路閉塞ラットの膀胱容量および一回排尿量を増加させた。一方、N 型カルシウムイオンチャンネル阻害薬である ω -conotoxin GVIA は偽手術ラットの膀胱内圧パラメータに影響を与えなかったが、下部尿路閉塞ラットの non-voiding contractions の数を減少させた。
3. *in vitro* での摘出膀胱機能実験において、下部尿路閉塞ラットの排尿筋では、電気刺激誘発収縮反応が減弱しており、特にプリン作動性成分の減少が主で、コリン作動性成分の割合はむしろ代償的に増加した。
4. *in vitro* での摘出膀胱機能実験において、RQ 00311610 投与により偽手術および下部尿路閉塞ラットの排尿筋張力への影響は認められなかった。一方、 ω -conotoxin GVIA 投与は下部尿路閉塞ラット排尿筋のカルバコール誘発収縮反応には影響を与えず、電気刺激誘発収縮反応を抑制し、特にコリン作動性成分に対しての抑制が主であった。また、 ω -conotoxin GVIA 投与により下部尿路閉塞ラット排尿筋に対する弛緩効果を認めた。

以上の結果から、以下のように結論を導いている。

1. T型カルシウムイオンチャンネル阻害薬は、下部尿路閉塞ラットの膀胱張力に影響を与えずに、膀胱容量を増大させたことから、T型カルシウムイオンチャンネルの効果発現には膀胱排尿筋への直接作用以外の機序が関与することが示唆された。T型カルシウムイオンチャンネルは下部尿路閉塞ラットの膀胱伸展刺激に対する求心性神経活動の促進に関与することが示唆され、今後は、膀胱尿路上皮、膀胱求心性神経におけるT型カルシウムイオンチャンネルの機能的意義について解明する必要がある。
2. N型カルシウムイオンチャンネルは、膀胱壁内に分布するコリン作動性神経の神経終末でアセチルコリンの放出を促進することで下部尿路閉塞に伴う膀胱機能障害の発現に関与する可能性が示唆された。このアセチルコリンの放出の亢進が、下部尿路閉塞における排尿筋過活動を引き起こす可能性があるが、排尿筋に直接作用し、排尿筋過活動を引き起こす可能性も否定できない。排尿筋過活動の発生機序についてさらなる解明が求められる。

以上、本論文はこれまで未知に等しかった下部尿路閉塞ラットにおける膀胱機能障害の発生におけるT型およびN型カルシウムイオンチャンネルの関与について明らかにした。本研究は各種カルシウムイオンチャンネルの機能解明にとどまらず、将来的には過活動膀胱に対する新規治療薬の創薬に貢献することが期待でき、学位の授与に値するものと考えられる。