

学位論文内容の要旨

| 論文提出者氏名 | 論文審査担当者 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 野田久美子 | 主査 教授 宮崎 瑞夫 副査 教授 勝岡 洋治 副査 教授 窪田 隆裕 副査 教授 植木 實明 副査 教授 南 敏明 |
| 主論文題名 Functional role of inhibitory and excitatory nerves in the porcine lower urinary tract (ブタ下部尿路平滑筋の神経性調節機構について) | |
| 学位論文内容の要旨 | |
| <p>《目的》</p> <p>近年の高齢化社会において下部尿路機能障害の訴えが増加しており、その機序の解明と治療薬の開発が望まれる。下部尿路機能障害は過活動性膀胱（頻尿・尿失禁）を代表とする蓄尿障害と、前立腺肥大による下部尿路閉塞を代表とする尿排出障害の二つに分別される。最近、男性での下部尿路閉塞は前立腺肥大のみならず、加齢および膀胱頸部硬化に由来する症状が混在することが明らかになりつつある。また、女性でまれとされていた尿排出障害を訴える女性患者数が多いことも明らかになり、これら女性患者は男性と同様に膀胱頸部硬化に由来する下部尿路閉塞を呈する。</p> <p>蓄尿および排尿には下部尿路における平滑筋の収縮および弛緩が重要であり、これらの機能は骨盤神経や下腹神経の自律神経による調節を受けている。そのため、下部尿路障害に対する治療薬として、過活動性膀胱には膀胱平滑筋収縮を抑制する抗コリン薬、前立腺肥大症には尿道平滑筋収縮を抑制するα遮断薬が主に使用されてきた。しかし、下部尿路平滑筋収縮を除く治療薬だけでは、下部尿路機能障害を完全に治療出来ないのが現状である。</p> <p>その理由として、今までは単に下腹神経の活動低下により収縮が除かれると考えられていたが、尿道および括約筋弛緩を積極的に起こす非アドレナリン性・非アセチルコリン性 (non-adrenergic、non-cholinergic: NANC) 神経が関与している可能性が挙げられる。NANC 性神経は排尿時の膀胱頸部から尿道平滑筋弛緩に主たる役割を果たしていると考えられているが、その詳細は不明である。今回、下部尿路平滑筋（膀胱、膀胱頸部および尿道平滑筋）緊張の調節機構、特に抑制性 NANC 神経による調節についての解析を行った。</p> <p>《実験方法》</p> <p>ブタ膀胱体部、膀胱頸部（三部位）および尿道摘出平滑筋組織標本をマグヌス槽に懸垂し、経壁電気刺激により収縮・弛緩反応を誘発させ、その張力変化を記録した。また、神経刺激による平滑筋切片からの NO 遊離を、GTP および guanylate cyclase (GC) を含む外液中での cGMP 産生量の</p> | |

増加として定量した。

《結果および考察》

雄性去勢ブタ膀胱頸部および尿道摘出標本は電気刺激により、弱い収縮とそれに引き続く刺激頻度依存性の弛緩反応を示した。この弛緩はムスカリン受容体遮断薬の atropine, α_1 アドレナリン受容体遮断薬の prazosin および α_2 アドレナリン受容体遮断薬の yohimbine 存在下で確認されたことから、NANC 性の反応と見なされた。低頻度 (0.5 および 1 Hz) 刺激では一過性の速やかな弛緩反応を示したのに対し、高頻度 (5 および 10 Hz) 刺激の場合には速やかな弛緩に加えて持続性の弛緩成分が認められた。低頻度および高頻度刺激による速やかな弛緩反応は、いずれも一酸化窒素 (NO) 合成酵素阻害剤である N^G-nitro-L-arginine methylester (L-NAME) で完全に消失し、低頻度刺激による弛緩に一致した cGMP 量の増加が認められた。しかしながら、高頻度刺激による持続性の弛緩反応は L-NAME だけでなく β アドレナリンおよび vasoactive intestinal peptide (VIP) 受容体遮断薬ならびに K⁺ チャネル遮断薬で抑制されず、また capsaicin 等の処置によっても影響を受けなかった。同様な結果は雄性および雌性の膀胱頸部および尿道摘出標本でも確認している。摘出膀胱標本では電気刺激により刺激頻度依存的な収縮とそれに引き続くわずかな弛緩反応を認めた。膀胱標本における弛緩反応は L-NAME により軽度減弱した。

これらの結果から、膀胱頸部および尿道平滑筋は、抑制性 NANC 神経により調節を受けている事が明らかとなった。抑制性 NANC 神経による反応は、NO を伝達物質とする一過性の速やかな弛緩反応と、NO 以外の伝達物質が関与する持続性の弛緩反応から構成されている事が示された。

《まとめ》

膀胱頸部および尿道平滑筋弛緩の神経性調節には2種類の、すなわち、L-NAME 感受性 (NO 作動性) および抵抗性 (非 NO 作動性) 神経の関与が明らかとなり、二つの異なった細胞内情報伝達機構が弛緩に関与する可能性が考えられた。

したがって、下部尿路平滑筋の調節は、従来考えられていた以上に複雑であることが判明した。この詳細を明らかにすることによって、次世代の下部尿路機能障害治療薬剤開発に繋げることが可能性と考えられる。

審査結果の要旨および担当者

| 報告番号 | 乙 第 号 | 氏 名 | 野 田 久 美 子 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 論文審査担当者 | | 主 査 教 授 宮 崎 瑞 夫 副 査 教 授 勝 岡 洋 治 副 査 教 授 窪 田 隆 裕 副 査 教 授 植 木 實 明 副 査 教 授 南 敏 明 | |
| 主論文題名 Functional role of inhibitory and excitatory nerves in the porcine lower urinary tract (ブタ下部尿路平滑筋の神経性調節機構について) | | | |
| 論文審査結果の要旨 | | | |
| <p>本研究は、下部尿路平滑筋（膀胱、膀胱頸部および尿道平滑筋）緊張の調節機構、特に抑制性非アドレナリン性・非アセチルコリン性 (non-adrenergic、non-cholinergic: NANC) 神経調節について解析を行ったものである。</p> <p>申請者は、雄性去勢ブタ膀胱体部、頸部および尿道摘出標本を用いた検討から以下の結果を得ている。</p> <p>(1) 膀胱頸部および尿道平滑筋緊張の神経性調節は弛緩反応が優位であり、膀胱体部では収縮反応が優位である。また、各平滑筋での神経性収縮反応を司る伝達物質の違いが明確に示された。</p> <p>(2) 膀胱頸部および尿道標本における神経性弛緩反応は NANC 性であり、L-NAME 感受性(一酸化窒素 (NO) 作動性)および抵抗性(非 NO 作動性)の 2 成分から構成される。</p> <p>(3) 雄性去勢ブタ頸部および尿道摘出標本で認められる NANC 性弛緩反応は、雄性および雌性ブタにおいても同様に認められる。</p> <p>これらの結果は、下部尿路平滑筋緊張調節において既知の自律神経以外の神経因子が関与する事を示唆しており、下部尿路機能障害治療における次世代の薬剤開発に繋がる可能性を呈示するものである。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) European Journal of Pharmacology 456: 81-90, 2002</p> | | | |