

博士(医学) 松本力哉

論文題目

Expression and functional role of β_3 -adrenoceptors in the human ureter

(ヒト尿管における β_3 アドレナリン受容体の発現と機能的役割)

論文の内容の要旨

[はじめに]

尿路結石症は罹患率の高い一般的な疾患であり、特に尿管結石は疝痛発作や尿管閉塞に伴う腎盂腎炎などを発症して救急外来に来院する事もしばしば経験される。治療としては、まず自然排石を期待することが多く、その場合は結石の大きさや位置が深く関係するが、自然排石が困難となると、体外衝撃波(ESWL: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy)や内視鏡手術などの外科的な処置が必要となる。したがって、自然排石を促進するような薬物療法が望まれており、カルシウム拮抗薬や α_1 アドレナリン受容体遮断薬などが自然排石までの時間を短縮し、疝痛発作も軽減することで推奨されている。

特に、 α_1 アドレナリン受容体遮断薬はヒト尿管に関しても弛緩作用を有し、臨床的にも尿管結石に対して有効であると報告され、注目されている。一方、 β アドレナリン受容体の尿管に対する作用は動物実験においては多くの報告があるが、ヒト尿管に関するその発現や機能に関してはほとんど報告されていない。ヒト尿管の β アドレナリン受容体サブタイプに関して Park らが検討しており、彼らはそれらの発現を確認し、機能に関しては各サブタイプの中で β_2 アドレナリン受容体サブタイプが優位であると報告している。しかしながら、彼らの使用した β_3 アドレナリン受容体作動薬は、近年 β_3 アドレナリン受容体に対する作動活性の弱い事が確認されている。さらに、最近ではミラベグロン、AJ-9677、TRK-380 などの β_3 アドレナリン受容体への選択性が強い新規の薬剤が開発されており、これらの薬剤がヒト尿管に対してより強い弛緩作用を有するのであれば、尿管結石の治療の一助となると考えられる。

以上の事から今回、我々はヒト尿管における β アドレナリン受容体の発現と機能的役割に関して新規薬剤を用いて検討した。

[患者ならびに方法]

ヒト尿管切片は、腎癌、良性腎疾患で腎摘除術を施行した患者及び膀胱癌で根治的膀胱全摘除術を施行した患者から肉眼的正常部位を採取した。なお、本研究は浜松医科大学の倫理委員会の承認を得て実施しており、すべての患者から文書による同意を得ている。

まず、 β アドレナリン受容体サブタイプに関してその m-RNA の発現を Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) にて行った。また、同サブタイプの局在を免疫組織化学染色にて確認した。機能実験においては、KCL による誘発収縮に対してイソプロテレンール(非選択的 β アドレナリン受容体作動薬)、プロカテロール(β_2 アドレナリン受容体作動薬)、TRK-380(β_3 アドレナリン受容体作動薬)、サルブタモール(β_2 アドレナリン受容体作動薬)、BRL

37344 (β_3 アドレナリン受容体作動薬)の弛緩作用を、また、電気刺激収縮に対してイソプロテレノール、プロカテロール、TRK- 380 の弛緩作用を検証した。

[結果]

RT-PCR では β アドレナリン受容体の各サブタイプにおいてその m-RNA の発現をヒト尿管で確認した。また、免疫組織化学染色ではヒト尿管の平滑筋のみではなく、尿路上皮においても各サブタイプの発現を認めた。機能実験では、まず、KCL 誘発収縮において今回検討したすべての β_{1-3} アドレナリン受容体作動薬でヒト尿管に対して弛緩作用を確認した。また、イソプロテレノール、プロカテロール、TRK- 380、サルブタモール、BRL 37344 の順にその弛緩作用は強いことが確認された。さらに、電気刺激収縮においてはイソプロテレノール、プロカテロール、TRK- 380 の順に弛緩作用が強い事を確認した。

[考察]

本研究は β_{1-3} アドレナリン受容体サブタイプのヒト尿管における局在を確認した初めての報告である。さらには免疫組織学染色ですべての β アドレナリン受容体サブタイプがヒト尿管において平滑筋よりも尿路上皮優位に発現している印象を得た。動物実験では β アドレナリン受容体サブタイプの尿路上皮への発現が確認されているとの報告もいくつかあり、尿管の蠕動運動に関わっている可能性も考えられる。

さらに、我々の研究ではヒト尿管における β_{1-3} アドレナリン受容体についてその発現を確認し、 β_2 アドレナリン受容体と β_3 アドレナリン受容体がヒト尿管の弛緩反応に深く関わっていることも確認した。冒頭に述べたように、尿管結石の薬物療法としてカルシウム拮抗薬や α_1 アドレナリン受容体遮断薬が推奨されているが、それぞれ低血圧、動悸や起立性低血圧、射精障害、めまいなどの副作用の発現も報告されている。その一方で、近年 β_3 アドレナリン受容体作動薬は、過活動膀胱に対する治療薬として用いられているが、その副作用が少ない事が報告されており、今後、尿管結石症に対して本剤の有用性を臨床的に検討する必要があると考える。

[結論]

本研究ではヒト尿管における β_{1-3} アドレナリン受容体サブタイプの発現を確認した。局在に関してはヒト尿管の平滑筋のみではなく尿路上皮にも発現していることが明らかとなった。機能実験においては β_3 アドレナリン受容体作動薬がヒト尿管の弛緩作用を有する可能性が示唆された。今後、尿管結石に対する臨床応用が期待される。

論文審査の結果の要旨

尿路結石症は罹患率の高い疾患であり、特に尿管結石は痙攣発作や尿管閉塞に伴う腎盂腎炎などを発症して救急外来に来院する事もしばしばある。自然排石を促進するような薬物療法が望まれており、カルシウム拮抗薬や α_1 アドレナリン受容体(AdrR)遮断薬などが推奨されている。また、 β -AdrR 作動薬の有用性も報告されているが、ヒト尿管における β -AdrR については不明なところが多い。そこで、 β -AdrR 受容体の発現と機能的役割について検討した。

ヒト尿管切片は、腎癌、良性腎疾患で腎摘除術を施行した患者及び膀胱癌で根治的膀胱全摘除術を施行した患者から肉眼的正常部位を採取した。まず、 β -AdrR サブタイプに関してその mRNA の発現を検討した。また、同サブタイプの局在を免疫組織化学染色にて確認した。その結果、各サブタイプにおいてその mRNA の発現を認め、免疫組織化学染色では尿管の平滑筋のみではなく、尿路上皮においても各サブタイプの発現を認めた。続いて、機能実験においては、KCl による誘発収縮に対してインプロテレノール(非選択的 β -AdrR 作動薬)、プロカテロール(β_2 -AdrR 作動薬)、TRK- 380(β_3 -AdrR 作動薬)、サルブタモール(β_2 -AdrR 作動薬)、BRL 37344(β_3 -AdrR 作動薬)の弛緩作用を、また、電気刺激収縮に対してインプロテレノール、プロカテロール、TRK- 380 の弛緩作用を検討した。その結果、KCl 誘発収縮においてすべての β -AdrR 作動薬で弛緩作用を確認した。また、インプロテレノール、プロカテロール、TRK- 380、サルブタモール、BRL 37344 の順にその弛緩作用が強かった。電気刺激収縮においても同様な結果を得た。

審査委員会では、 β_3 -AdrR 作動薬がヒト尿管の弛緩作用を有することを明確に示し、今後の尿管結石に対する薬物治療の可能性を広げる研究であることを高く評価した。以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 梅村 和夫
副査 福田 敦夫 副査 今野 弘之