

平成 20 年 2 月

松本真由子 学位論文審査要旨

主 査	岸 本 拓 治
副主査	難 波 栄 二
同	宮 川 征 男

主論文

Effects of long-term estradiol treatment on the contractile response to muscarine and muscarinic receptor subtypes in the bladder of aged female rats

(老齡雌性ラットにおけるムスカリンに対する排尿筋収縮反応と膀胱のムスカリン受容体サブタイプに対するエストロゲン補充の影響)

(著者：松本真由子、渡邊健志、宮川征男)

平成 19 年 12 月 Biomedical Research 28 巻 309 頁～314 頁

学 位 論 文 要 旨

Effects of long-term estradiol treatment on the contractile response to muscarine and muscarinic receptor subtypes in the bladder of aged female rats

(老齡雌性ラットにおけるムスカリンに対する排尿筋収縮反応と膀胱のムスカリン受容体サブタイプに対するエストロゲン補充の影響)

閉経女性の排尿障害に対し、エストロゲン補充療法の有用性が議論されている。膀胱には M_2 サブタイプと M_3 サブタイプのムスカリン受容体が豊富であり、排尿筋の収縮を直接的または間接的に調節している。Ovariectomy を施行されたラットでエストロゲン補充によりムスカリン受容体の密度が減少し、エストロゲン補充後のムスカリン受容体の変化が膀胱排尿筋の感度の変化と関与しているとの報告がある。しかしエストロゲン補充による M_2 と M_3 サブタイプの変化については検討がなされていない。今回老齡雌性ラットに対し長期エストロゲン投与を行い、ムスカリン作動薬に対する排尿筋収縮反応の変化および膀胱のムスカリン受容体サブタイプ発現の変化を観察し、下部尿路機能に対する影響を検討した。

方 法

実験には 13 ヶ月齢の老齡雌性ウイスターラット 13 匹を用いた。無作為に 2 群に分け、コントロール群 (n=6) にはセサミオイル 2 ml、エストロゲン補充群 (n=6) にはセサミオイル 2 ml に β -estradiol 20 μ g/kg body weight を溶解した液を 1 日 1 回、12 週間連続皮下注射した。注射終了後メタボリックケージ内で電機秤を用いて 24 時間の排尿時間と量を記録し、ついでウレタン麻酔下に 24G カテーテルを膀胱内に挿入し、ムスカリン投与前後の膀胱内圧測定を行った。その後、心臓より血液 2.5 ml 採取し、血清エストラジオール濃度測定に提出し、膀胱を速やかに摘出して重量を計測し、粘膜を除去した膀胱体部の一部を用いて RT-PCR 法により、 M_2 と M_3 受容体の mRNA を解析した。

結 果

エストロゲン補充群ではコントロール群と比較し体重増加は認めなかったが、膀胱重量、血清エストラジオール濃度については著明な増加を認めた。また、24時間尿量、24時間排尿回数には有意の変化を認めなかったが、1回最大排尿量は有意な増加を認めた。

膀胱内圧測定においてムスカリン投与によりエストロゲン補充群では排尿間隔は有意に短縮し、排尿時最大収縮圧は有意に上昇し、静止圧は増加傾向を示した。コントロール群でも排尿間隔は有意に短縮したが、排尿時最大収縮圧および静止圧の有意な変化は認めなかった。

ムスカリン受容体サブタイプ発現では M_2 mRNA の発現量に有意な変化はみられなかったが、 M_3 mRNA の発現量はエストロゲン補充によって有意に減少していた。

考 察

エストロゲン補充群ではコントロール群と比較し、著明に膀胱重量が増加しムスカリン投与に応じて排尿時最大収縮圧が上昇した。膀胱筋成分は Ovariectomy により減少、エストロゲン補充により増加すると報告されており、エストロゲン補充により膀胱筋の肥大が生じ、重量が増加し、ムスカリンに対する収縮力も増加した結果と考えられる。

エストロゲン投与により M_3 受容体は著明に減少した。今回の検討において 1回最大排尿量の有意な増加を認め、以前の研究にてエストロゲン補充により平均・最大排尿量が増加したと報告されている。 M_3 受容体密度が減少することで排尿筋の緊張が減少して不安定性が改善し、膀胱容量が増加することが一因と考えられる。

高齢者では膀胱の不安定性が増加し、急迫尿意や切迫性尿失禁を来し易くなる。今回の結果は高齢女性へのエストロゲン投与がこれらの症状を改善する可能性を示唆するものと考えられる。

結 論

老齢雌性ウイスターラットにおいて、エストロゲン長期投与によりムスカリン

作動薬に対する膀胱収縮力は増大し、膀胱排尿筋の M_3 受容体が減少した。高齢女性へのエストロゲン投与が切迫性尿失禁を改善する可能性を示すと考えられる。