

平成28年9月

川本文弥 学位論文審査要旨

主査 渡邊達生
副査 山本一博
同 武中篤

主論文

Angiotensin II centrally induces frequent detrusor contractility of the bladder by acting on brain angiotensin II type 1 receptors in rats

(アンジオテンシンIIは中枢性にラットの脳アンジオテンシンII1型受容体に作用して膀胱排尿筋の頻回収縮を誘発する)

(著者：川本文弥、清水翔吾、清水孝洋、東洋一郎、本田正史、瀬島健裕、齊藤源頭、武中篤)

平成28年 SCIENTIFIC REPORTS DOI:10.1038/srep22213

参考論文

1. Vesicovascular reflexes in the spontaneously hypertensive rat

(自然発症高血圧ラットにおける膀胱血管反射)

(著者：川本文弥、清水翔吾、清水孝洋、東洋一郎、引田克弥、村岡邦康、本田正史、瀬島健裕、武中篤、齊藤源頭)

平成28年 Life Sciences 144巻 202頁～207頁

学 位 論 文 要 旨

Angiotensin II centrally induces frequent detrusor contractility of the bladder by acting on brain angiotensin II type 1 receptors in rats

(アンジオテンシンIIは中枢性にラットの脳アンジオテンシンII1型受容体に作用して膀胱排尿筋の頻回収縮を誘発する)

過活動膀胱や間質性膀胱炎/膀胱痛症候群に精神的ストレスが関与していることが報告されているが、その病態生理は十分に解明されていない。アンジオテンシンIIは血管収縮作用を有するペプチドホルモンとして知られているが、中枢神経系においては神経伝達物質など異なる作用を有している。精神的ストレスによって脳室内アンジオテンシンIIは増加し、また、交感神経系が活性化され副腎からのカテコラミン分泌も促進される（交感神経-副腎髄質系；SA系）。本研究ではストレスによって産生されたアンジオテンシンIIが排尿反射へ与える影響について検討した。

方 法

12週齢Wistarラット（体重360 g～410 g）にウレタン麻酔（1.0 g/kg腹腔内投与）を行い実験した。大腿動静脈と膀胱にカテーテル（PE-50）を留置し、静脈には1.2 ml/h生食持続静注、膀胱には12 ml/h生食持続注水し、動脈圧波形、膀胱内圧を連続的に測定した。一部のラットにはSA系の評価のため両側副腎摘除（ADX）を行った。腹臥位で脳定位固定し、脳室直上に穿頭し、3時間以上安定化させた後、アンジオテンシンII受容体遮断薬としてValsartan（Val；AT1受容体遮断薬）、PD123319（PD；AT2受容体遮断薬）の2剤を用い、ラットを以下7群に分けて実験を行った。①vehicle脳室内投与（icv）、②AngII icv、③10 nmol Val icv+AngII icv、④100 nmol PD icv+AngII icv、⑤100 nmol Val静注（iv）+AngII icv、⑥100 nmol PD iv+AngII icv、⑦ADX+AngII icv。VehicleとAngII（0.01 nmol/ μ l）をそれぞれ0.01 nmol（1 μ l）、0.02 nmol（2 μ l）、0.07 nmol（7 μ l）を1時間間隔で脳室内投与した。アンジオテンシンIIの半減期は2分以下と短く、投与後10分間に得られた結果を解析した。採取した血液はHPLC法で血中adrenaline（Ad）、noradrenaline（NA）濃度を測定した。

結 果

脳室内にアンジオテンシンIIを投与すると、速やかに排尿間隔が短縮し、高用量のアンジオテンシンIIを投与すると更なる排尿間隔の短縮が認められた。受容体遮断薬投与の影響については、AT1受容体遮断薬を脳室内投与した時のみ、アンジオテンシンII誘発性の排尿間隔短縮が抑制された。また、ADXはアンジオテンシンII誘発性の排尿間隔短縮に影響しなかった。いずれの場合においても、最大排尿筋圧に変化は認められず、残尿の増加はなかった。SA系賦活化の指標として、血漿中Ad、NA濃度を評価した。最大用量のアンジオテンシンII投与 (0.07 nmol) 時のみAd濃度の有意な上昇を認めた。すべてのアンジオテンシンII投与量において血圧の有意な変化は認められなかった。

考 察

脳室内アンジオテンシンII投与は用量依存的に、排尿筋圧に影響することなく、中枢性AT1受容体を介して、排尿間隔を短縮することが判明した。副交感神経の刺激によって排尿筋の収縮が起こり、膀胱三角部の弛緩、膀胱内圧の上昇を経て、排尿反射に至るのが一般的な見解であるが、アンジオテンシンII脳室内投与では排尿筋圧や残尿に変化がなく、副交感神経には影響しない可能性が考えられる。様々なストレスで排尿間隔が短縮した報告もあり、副交感神経系とは異なる機序の存在が推測される。脳内にAT1受容体は、ストレス反応に重要とされる視床下部室傍核PVNを含め、広く分布している。PVNは排尿中枢の中脳水道灰白質 (PAG) へも直接影響を及ぼすとされ、アンジオテンシンIIはPVNやPAGを介して排尿反射へ影響していると推測される。また、AT1受容体遮断薬は十分に血液脳関門を通過しないが、記憶の改善、ストレスによる認知機能低下の抑制効果などが報告されており、ストレス性頻尿への有用性も期待される。

結 論

アンジオテンシンII脳室内投与は脳室内AT1受容体を介して排尿反射を誘発していることが示された。AT1受容体遮断薬が頻尿改善に有用である可能性が考えられる。