

東武 昇平 論文内容の要旨

主 論 文

ラット膀胱炎モデルにおける膀胱粘膜下筋線維芽細胞の
アンジオテンシン II 受容体およびコネキシン 43 の発現亢進

Up-regulation of angiotensin II receptor and connexin 43

in increased suburothelial myofibroblasts with the rat inflammatory bladder

東武 昇平、野口 満、畑田 鉄平、森 健一、松尾 学、酒井 英樹

(Lower Urinary Tract Symptoms 2012 年 in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学 専攻
(主任指導教員：酒井 英樹 教授)

緒 言

近年、膀胱粘膜下の myofibroblast が膀胱知覚において重要な役割を果たしていることが注目されている。McCloskey らは膀胱粘膜下の myofibroblast が過活動膀胱を含めた膀胱知覚の病的状態において増加することを報告した。さらに膀胱粘膜下の myofibroblast と膀胱組織内の神経との間にあるギャップ結合を介した細胞間シグナル伝達の過剰は、過活動膀胱や間質性膀胱炎等の膀胱知覚過敏の状況を引き起こすことが示唆されている。さらに局所レニン-アンジオテンシン (RA) 系は尿管、陰茎、膀胱等の泌尿生殖器に存在することが近年証明され、膀胱組織内の 1 型アンジオテンシン II (AT1) 受容体の存在も証明されており、ラット前立腺肥大症モデルを用いてアンジオテンシン受容体拮抗薬が膀胱容量増加および壁肥厚による膀胱重量増加を抑制することも報告されている。これらの結果から膀胱組織内のアンジオテンシン II が排尿障害の病態にも深く関与している可能性は高い。しかし、膀胱知覚過敏の状況下での膀胱粘膜下 myofibroblast を主とする細胞間シグナル伝達や局所 RA 系の役割に関しては未だ解明されていない。このことから、我々は膀胱粘膜下の myofibroblast とギャップ結合および RA 系の相互作用が膀胱組織内知覚神経の過活動を引き起こし、こ

れが膀胱知覚過敏の病態の1つではないかと仮説を立てた。

今回、我々は知覚神経過活動な状態である塩酸誘発ラット化学的急性膀胱炎モデルを作製し、これらの膀胱組織内の AT1、コネキシン 43 (Cx43) の発現変化と排尿状態の関連を検討した。

対象と方法

12 週齢の Wistar ラット (雌) を使用し、ウレタン麻酔下に経尿道的に膀胱内に 0.4M の塩酸を注入し 90 秒後、導尿にて塩酸を除去し、ラット化学的膀胱炎モデルを作製した。コントロールには膀胱内に生理食塩水のみを注入したラットを用いた。膀胱注入後 8 日目に化学的急性膀胱炎モデルおよびコントロールラットそれぞれに膀胱内圧測定を施行し、組織学的検討を行った。膀胱粘膜下層の myofibroblast を抗ラット α -actin 抗体、抗ラット vimentin 抗体を用いた免疫組織染色法で同定し、膀胱粘膜下層の myofibroblast の発現変化を検討した。さらに、免疫組織染色法にて AT1、Cx43 の発現変化を検討した。

結 果

膀胱内塩酸注入後 8 日目の膀胱内圧測定では化学的急性膀胱炎モデルはコントロール群と比較して有意な排尿回数の増加、一回排尿量減少を認めたが、排尿筋圧の変化は認めなかった、さらに HE 染色にて、ラット化学的急性膀胱炎モデルはコントロール群と比較して膀胱粘膜の著明な肥厚と間質組織に肥満細胞の遊走が確認された。これらの所見からラット化学的急性膀胱炎モデルは尿流動態的および組織学的にも間質性膀胱炎に類似するものと思われた。AT1 は免疫組織染色法にてコントロールラット膀胱粘膜下層の間質細胞に発現していた。連続切片上、AT1 陽性細胞は α -actin、vimentin が発現しており AT1 陽性細胞は膀胱粘膜下層の myofibroblast であることが確認された。ラット化学的急性膀胱炎モデルでは膀胱粘膜下層の myofibroblast 数はコントロール群と比較して有意に増加し、AT1、Cx43 も著明な発現増加が認められた。

考 察

膀胱の知覚神経伝達において重要な役割を持つ膀胱粘膜下層の myofibroblast に AT1 の発現が確認された。化学的急性膀胱炎モデルにおいて、膀胱粘膜下層の myofibroblast 数の増加および AT1、Cx43 の発現増強は、我々の仮説を支持するものであった。すなわち、膀胱粘膜下の myofibroblast とギャップ結合および RA 系、知覚神経との過剰な相互作用が膀胱知覚神経を過活動状態とし、切迫性頻尿、尿失禁、膀胱部痛などの症状を引き起こすものと思われる。今回の研究結果は、膀胱知覚過敏の病態の1つである可能性を示唆すると同時に、本病態の新たな治療ターゲットを提示するものと思われる。

(文字数 1695 字)