様式第5号(第9条関係)

論 文 内 容 の 要 旨

報告番号		氏　名	大脇 浩幸
Characterizations of the α_1-adrenoceptor subtypes mediating contractions of the human internal anal sphincter (ヒト内肛門括約筋収縮に寄与するアドレナリン α_1受容体サブタイプの解明)			

論文内容の要旨

序論:受動的便失禁は, 加齢に伴い一般的に生じる事象であり, 無意識化に固形または, 液状の便が漏出し, 著しい生活の質, 尊厳の低下を引き起こす. この疾患は, 便の禁制を維持する内肛門括約筋(IAS)の収縮機能不全が原因である. ヒト IAS はアドレナリン α_1受容体アゴニストにより収縮することが以前よりわかっており, 一部で治療目的に用いられているが, 収縮に寄与する受容体サブタイプについては不明であった. 本研究において, ヒトIASの収縮に寄与するアドレナリン α_1受容体サブタイプを明らかにし, アドレナリン α_1受容体アゴニストの副作用である血圧上昇との乖離に示唆が得られること, 治療に適した患者層の明確化を期待し, ヒト IAS と血圧上昇の予測因子として下腸間膜動脈の平滑筋(IMA)の二種の平滑筋の比較を行った.

方法:腹会陰式直腸切断術にて直腸肛門周辺組織を摘出した 11 名の直腸がん患者から得られた IAS と IMA をオルガンバスの手法をもちいて, アドレナリン α_1受容体アゴニストであるフェニレフリンの累積投与によって平滑筋の濃度依存性収縮反応曲線を求め, 平滑筋収縮の個体差を比較した.
さらに IAS について, 3 種のアドレナリン α_1受容体アンタゴニスト:silodosin (3 nM), BMY-7378 (3 μM), prasozin (25 nM)存在下におけるフェニレフリンの濃度依存性収縮反応曲線を求め, その pEC_{50}値から算出される pK_B値から, 収縮に寄与するアドレナリン α_1受容体サブタイプを解析した. また, 同じ IAS を用いて組織免疫染色と定量的 PCR 法によるアドレナリン α_1受容体サブタイプの発現解析を行った.

結果:ヒト IAS と IMA のフェニレフリンの濃度依存性収縮反応曲線の全患者の平均 pEC_{50}値は, IAS の方が有意に高く, IAS の方がフェニレフリンに対する反応性の高いことが明らかとなった. これら IAS の pEC_{50}値を 70 歳を境界に年齢層に分けて解析すると, 70 歳未満の方がフェニレフリンに対する反応性が有意に高い結果が得られた. 一方, IMA では年齢層における変化は見られなかった.
さらに, 3 種のアドレナリン α_1受容体アンタゴニスト存在下における IAS のフェニレフリンの濃度依存性収縮反応曲線を用いて算出した pK_B値から, アドレナリン α_{1A}受容体が IAS の収縮に寄与することが示唆され, 発現遺伝子解析, 組織免疫染色は, この結果を裏付けるものであった.

結論:本研究結果から, ヒト IAS は α_{1A}アドレナリン受容体の寄与により収縮することが初めて明らかとなった. ヒト IAS はフェニレフリンに対する収縮反応に年齢に応じた変化が見られたが, IMA では年齢差が見られなかった. これらより, アドレナリン受容体アゴニストによる便失禁治療を行う際には, より若年層での効果が期待できること, α_{1A}アドレナリン受容体選択性を高めた薬剤をもちいて, 局所での濃度を高めることにより, 副作用を低下できる示唆が得られた.