

氏名(本籍)	増田典之(愛知県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第1,573号		
学位授与年月日	平成8年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	膀胱機能における興奮性神経伝達物質とATP感受性K ⁺ チャンネルの生理的役割に関する研究		
主査	筑波大学教授	薬学博士	相良悦郎
副査	筑波大学教授	医学博士	久保武士
副査	筑波大学教授	医学博士	河野邦雄
副査	筑波大学教授	医学博士	本村幸子
副査	筑波大学助教授	医学博士	赤座英之

論文の要旨

(目的)

細胞膜に存在するK⁺チャンネルが開くと、細胞内K⁺イオンの流出が生じて膜電位の低下(過分極)を来す。平滑筋細胞において、ATP感受性K⁺チャンネル開口薬が細胞膜の過分極を介して、種々の刺激による収縮反応を抑制することが知られている。

本研究では、膀胱平滑筋における、新規に合成されたベンズオキサジン誘導体化合物であるYM934のATP感受性K⁺チャンネル開口作用を検討した。また、YM934を用いて膀胱平滑筋および排尿反射における興奮性神経伝達物質とATP感受性K⁺チャンネルの関わりについて検討した。

(対象および方法)

YM934のATP感受性K⁺チャンネル開口作用の検証にあたっては、モルモット膀胱標本を用いて、膜電位を直接記録する微小電極法により、膜の電気活動の測定を行った。一方、摘出ブタ膀胱標本を用いて、KCLの濃度変化による誘発収縮に対する抑制作用から本化合物のK⁺チャンネルの開口作用の検証を行った。

膀胱平滑筋における興奮性神経伝達物質による反応とATP感受性K⁺チャンネルの関わりについては、ブタ膀胱平滑筋を用い、経壁神経刺激による収縮反応に対して、ムスカリン受容体遮断薬であるアトロピン、プリンP_{2x}受容体脱感作薬である α 、 β -methylene ATP (α 、 β -MeATP)の作用と、YM934の作用を比較検討した。

排尿反射では、ウレタン麻醉下のWistar系ラットを用い、ムスカリン受容体遮断薬のプロパンセリンと、 α 、 β -MeATPの最大膀胱容量および最大排尿圧に対する作用を検討するとともに、YM934の効果との比較を行った。測定にあたっては、排尿時の膀胱機能全般にわたる反応を反映できる膀胱内圧曲線を記録するシストメトリー法で行った。

(結果および考察)

YM934は $3 \times 10^{-9} \sim 3 \times 10^{-7} \text{M}$ において、モルモット膀胱平滑筋細胞の自発活動電位を濃度依存的に抑制し、また、 10^{-6}M の濃度では膜を過分極させた。一方、摘出ブタ膀胱平滑筋において、YM934は20mM KCLによって

惹起された収縮に対して濃度依存的な抑制作用を示したが、50mM KCL による収縮反応に対してはなんら作用を示さなかった。

これらの結果より、モルモットおよびブタ膀胱平滑筋において、YM934の ATP 感受性 K⁺チャネル開口作用が確認された。

経壁神経刺激による膀胱平滑筋の収縮に対してアトロピン (3×10^{-8} M) は、1Hz および5Hz での低頻度刺激時には抑制作用を示さず、10Hz 以上の高頻度になると有意な抑制作用を示した。一方、 α , β -MeATP (5×10^{-6} M) は低頻度での刺激による収縮反応を有意に抑制し、その抑制作用は刺激頻度が増加するにつれて減弱した。YM934 ($10^{-8} \sim 10^{-7}$ M) の抑制作用は、経壁神経刺激頻度に依存して認められ、その抑制作用様式は α , β -MeATP の作用と類似して低頻度刺激時の反応に対して顕著であった。

これらの結果より、ブタ膀胱平滑筋の収縮反応において、コリン作動性神経およびプリン作動性神経の関与が示されるとともに、ATP 感受性 K⁺チャネル開口薬が、プリン受容体を介した収縮に対して機能的な拮抗作用を示すことが明らかにされた。

排尿反射実験において、YM934 (0.1~0.3 μ g/kg 静脈内投与) は最大排尿圧を低下することなく最大膀胱容量を増加させた。 α , β -MeATP (300 μ g/kg 静脈内投与) の膀胱内圧曲線に対する作用は YM934 の作用と類似していた。抗コリン薬であるプロパンセリン (30および100 μ g/kg 静脈内投与) では、最大膀胱容量を増加したものの、最大排尿圧も低下させた。

これらの結果より、ラット排尿反射における膀胱の収縮反応にはコリン作動性神経に加え、プリン作動性神経の関与が示唆されるとともに、ATP 感受性 K⁺チャネル開口薬が、プリン受容体脱感作薬と非常に類似した作用を示すことが明らかになった。

審 査 の 要 旨

本研究は、膀胱平滑筋における ATP 感受性 K⁺チャネルの役割について探求することを目的に、モルモットおよびブタ膀胱平滑筋において、新規に合成されたベンズオキサジン誘導体化合物である YM934の作用を検証した。

実験ではブタ膀胱平滑筋を用いて、膀胱の興奮性神経支配にはコリン作動性神経に加え、プリン作動性神経の関与があることを示唆した。また、ATP 感受性 K⁺チャネルの開口薬により、このプリン作動性神経を介した収縮反応が機能的に拮抗されるという非常に興味深い結果を示した。

さらに、麻酔下ラットの排尿反射においては、ATP 感受性 K⁺チャネル開口薬が、最大排尿圧を低下することなく最大膀胱容量を増加させることを確認した。この作用はプリン P_{2x}受容体の脱感作薬である α , β -MeATP の作用と類似していることから、in vivo においても、ATP 感受性 K⁺チャネル開口薬が、プリン受容体刺激による収縮反応に対して機能的に拮抗することを明らかにした。

この YM934を用いた ATP 感受性 K⁺チャネルの生理的役割に関する研究では、多くの知見を得ることができたことから、学位論文として高い評価ができる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。