



The expression of β 3-adrenoceptors and their function in the human prostate

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-05-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 孝尚 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3015

博士(医学) 鈴木 孝尚

論文題目

The expression of β_3 -adrenoceptors and their function in the human prostate

(ヒト前立腺における β_3 -アドレナリン受容体の発現と機能)

論文の内容の要旨

[はじめに]

ヒト膀胱における β_3 -アドレナリン受容体の発現と機能に関する研究報告はあるが、ヒト前立腺におけるそれらに関してはいまだ明らかではない。今回、ヒト正常前立腺組織およびヒト前立腺肥大症組織における各 β -アドレナリン受容体サブタイプの発現と分布を明らかにし、また、単離されたヒト前立腺条片をどの β -アドレナリン受容体サブタイプアゴニストが最も弛緩させるのかについても検討した。

[方法]

浜松医科大学医学部附属病院泌尿器科および関連施設における手術で得られた正常前立腺組織と前立腺肥大症組織を対象とした。 β_1 -, β_2 -, β_3 -アドレナリン受容体メッセンジャーRNA (mRNA)の存在に関しては逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)にて検討した。また、正常前立腺組織と前立腺肥大症組織間における各 β -アドレナリン受容体サブタイプの mRNA の定量的解析は、定量的リアルタイム PCR 法を用いて行い、mRNA 発現量の統計学的解析は t 検定にて行った。前立腺組織内における β -アドレナリン受容体サブタイプの分布に関しては、免疫組織化学染色法にて検討した。機能実験は、単離した前立腺組織条片をオーガンバス内に牽引し、isoproterenol (非選択的 β -アドレナリン受容体アゴニスト)、dobutamine (選択的 β_1 -アドレナリン受容体アゴニスト)、procaterol (選択的 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト)、TRK-380 (選択的 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト)によって、塩化カリウム収縮に対するそれぞれの薬剤による筋弛緩作用について検討した。また、電気刺激収縮に対するそれぞれの薬剤による収縮抑制効果についても検討した。統計学的解析は ANOVA にて行った。なお、本研究を行うにあたっては、浜松医科大学医の倫理委員会の承認 (No.25-30)を得ている。

[結果]

正常前立腺組織 19 例および前立腺肥大症組織 16 例それぞれにおいて、RT-PCR 法により β_1 -, β_2 -, β_3 -アドレナリン受容体 mRNA の存在を確認した。正常前立腺組織と前立腺肥大症組織において β_1 -および β_2 -アドレナリン受容体 mRNA においては組織間の発現量に有意差はみられなかったが、 β_3 -アドレナリン受容体 mRNA においては正常前立腺組織と比較して前立腺肥大症組織で有意に多く発現していた ($p < 0.05$)。また、正常前立腺組織 9 例と前立腺肥大症組織 6 例における免疫組織化学染色による前立腺組織内の各 β -アドレナリン受容体サブタイプの分布様式についての検討では、 β_1 -アドレナリン受容体は平滑筋細胞と腺細胞で同等の分布を呈していたが、 β_2 -アドレ

ナリン受容体は主に腺細胞に、 β_3 -アドレナリン受容体は主に平滑筋細胞に分布していた。機能実験は正常前立腺組織 25 例と前立腺肥大症組織 11 例において行った。正常前立腺条片では、塩化カリウム収縮に対しては isoproterenol、TRK-380、procaterol、dobutamine の順で弛緩作用を有し、電気刺激収縮に対しては isoproterenol、dobutamine、TRK-380、procaterol の順で収縮抑制効果を示した。前立腺肥大症条片では、塩化カリウム刺激に対する弛緩作用や電気刺激に対する収縮抑制効果はみられなかった。

[考察]

1995 年に Berkowitz によってヒト前立腺における β_3 -アドレナリン受容体の存在が確認された。しかしながら、正常前立腺組織と前立腺肥大症組織間における各 β -アドレナリン受容体サブタイプ mRNA の発現量の比較、前立腺組織内の β -アドレナリン受容体サブタイプの分布様式、各 β -アドレナリン受容体サブタイプの機能的な役割を比較した報告はない。本研究において、 β_3 -アドレナリン受容体はヒト前立腺平滑筋に優位に存在することを証明し、また、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストが塩化カリウム収縮に対して弛緩作用を有すること、電気刺激収縮に対して抑制効果があることを証明した。臨床的に、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストであるミラベグロンが過活動膀胱に対する薬剤として使用されており、本剤は膀胱の弛緩作用を有するが、尿流率の低下はきたさない。

以上より、本研究結果は実臨床における薬剤の有効性を支持する結果となった。

[結語]

β_3 -アドレナリン受容体はヒト前立腺平滑筋に優位に存在し、弛緩作用を示すことが明らかとなった。 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストは非前立腺肥大症患者や神経因性膀胱患者の排尿障害に対する治療薬として今後の臨床的応用が期待される。