

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 千葉 博基

学位論文題名

排尿反射におけるラット前頭前野の役割
-セロトニンを介した排尿反射制御機構について-

(The role of serotonergic mechanism in the rat prefrontal cortex for controlling the micturition reflex)

【背景と目的】 ヒトにおいて膀胱、尿道を含めた下部尿路は、脳や脊髄などの中枢神経系によりコントロールされ、蓄尿及び排尿で構成される排尿反射は周期的にスムーズに行なわれている。排尿反射に関わる中枢神経の役割、特に脳に関しては未だ不明な点が多いが、ヒトにおける臨床研究では、SPECT、PET、functional MRI(f-MRI)などの機能的脳画像 (functional brain imaging) を用いた研究が 1990 年代後半より行われており、蓄尿期及び排尿期における脳内の賦活化部位の同定がなされてきている。それらの報告を元に、脳と排尿反射の関係についてひとつのワーキングモデルが提唱された。膀胱からの知覚は脊髄を上行し中脳水道周囲灰白質 (PAG: periaqueductal grey) に到達する。PAG は以前より排尿中枢を担う重要な部位として認識されているが、このワーキングモデルでは、PAG の上位に前頭前野 (PFC: prefrontal cortex) が位置し、PAG を制御しているとしている。PFC は学習、記憶、計画、認知、意思決定などの高次脳機能を司る部位として重要な役割を果たしているが、その機能の中に排尿制御が含まれていると考えている。すなわち、尿意があっても排尿に適切な時間や場所まで我慢し、排尿開始の意思決定をする中枢が PFC である。これまで PFC と排尿反射に関する研究は基礎実験を含めてほとんど報告がなく、その詳細は不明な点が多い。そこで神経薬理的な手法を用いてラット PFC における排尿反射制御の役割を研究することとした。

【対象と方法】 雌性 SD ラットを用いた。実験 1 では排尿に関わる PFC の領域を特定するためウレタン麻酔下に排尿反射による c-Fos の発現を調べた。実験 2 では覚醒、非拘束下にマイクロダイアリシス法を用いて、排尿反射時における PFC の神経伝達物質 (セロトニン、ドーパミン、グルタミン酸) を高速液体クロマトグラフィ (HPLC) で定量測定した。さらにセロトニンに関して選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、及び 5-HT_{1A} agonist を PFC に局所灌流し排尿反射に対する影響をみた。実験 3 では、同じく覚醒下にマイクロインジェクション法を用いて微量のセロトニン受容体拮抗薬 6 種類 (5-HT_{1A}, 2A, 2C, 3, 4, 7 の antagonist) を PFC に局所投与し排尿反射に対する影響を観察し、排尿に関わるセロトニン受容体の同定を試みた。

【結果】 実験 1 では残念ながら c-Fos を用いた検討では排尿反射に関しての特異的な反応をみることはできなかったが、外的刺激に対しては Cg 領域よりも PL、IL 領域が何らかの神経反応を示すことが判明した。実験 2 では、排尿反射時に PFC におけるセロトニン濃度が有意に上昇することを示した。また、SSRI によるセロトニン濃度上昇により排尿反射の抑制が、また 5-HT_{1A} agonist 投与によるセロトニン濃度減少により排尿反射の促進が起こった。すなわち、セロトニンは排尿反射に抑制的に作用している可能性が示唆され

た。実験 3 では、5-HT_{2A} antagonist である MDL11939 の PFC への局所投与で排尿反射の有意な延長が見られ、反対に 5-HT₇ antagonist である SB266970 の局所投与で排尿反射の促進が見られた。すなわち、PFC において 5-HT_{2A} は排尿反射の亢進を、5-HT₇ は排尿反射の抑制を司っている可能性が示唆された。

【考察】ラットや人間を含む動物の PFC の働きそのものに関しては、過去の行動研究により、実行機能 (executive function) の中心的役割を担っているとされている。実行機能とは、記憶や学習、プランニング、柔軟性や適応性、抑制、意思決定などであるが、ラットにおいてもその働きは報告されている。特に、内側前頭前野は衝動性のコントロール、すなわち「抑制性の制御」に関して重要な役割を果たしていると考えられており、その機構が排尿反射の制御にも関わっている可能性がある。また、排尿開始を判断する「意思決定」という実行機能も、排尿制御において重要な役割を果たしていると考えられるセロトニンは、モノアミン神経伝達物質の一つであり、中枢神経系のセロトニンは脳幹の縫線核で合成され、脳内及び脊髄に広範囲に投射している。特に PFC へのセロトニン神経は背側縫線核から上行性に投射していることが分かっている。これまで PFC における 5-HT と実行機能の関係は報告されており、短期記憶や注意、認知機能、衝動性の抑制などがその機能として考えられている。本実験から、PFC におけるセロトニンは、排尿制御に関しての実行機能も有している可能性が考えられる。また、本研究では排尿に関わるセロトニン受容体についても報告した。セロトニン受容体は大きく 7 つのクラスに分類され、サブタイプを含めると 14 種類存在し多彩な受容体ファミリーを形成している。セロトニン受容体と排尿に関する研究も多数行われてきたが、PFC での報告は初めてである。同じ PFC という部位において作用が異なる 2 つの受容体が存在するという結果は一見矛盾しているようだが、外尿道括約筋における 5-HT_{2A} と 5-HT_{2C} の関係に類似している。どちらの方向に作用するかは、受容体同士のパワーバランスによって決まるのかもしれない。PFC がセロトニンを介して排尿反射に対し抑制系に働いているとすると、通常は 5-HT₇ の作用が有意であり排尿を許可する意思決定がなされたときに 5-HT_{2A} が一時的に有意になるという仮説が成り立つ。

【結論】本研究は、マイクロダイアリシス法及びマイクロインジェクション法を用いて PFC と排尿機能の関連を調べたものである。結果として PFC におけるセロトニンが排尿反射の抑制に深く関わっていることが明らかになった。これまでのヒトにおける機能的脳画像研究でも、排尿反射における PFC の役割は主に抑制機能とされており、本結果はそれを裏付ける一つのデータとなり得る。またセロトニン受容体の関与においては、同じ PFC 内で 5-HT_{2A} と 5-HT₇ が排尿反射促進と抑制という相反する機能を有することが判明した。この事実は蓄尿から排尿への切り替え、すなわちスイッチングの機序解明に役立つかもしれない。さらに、過活動膀胱などの下部尿路疾患に対して中枢神経系に作用する治療薬の開発につながる可能性がある。