

乙 第 号

大脇 浩幸 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙第号	氏名	大脇 浩幸
論文審査担当者	委員長	教授	吉栖 正典
	委員	教授	中島 祥介
	委員	教授	堀江 恭二
	(指導教員)		

主論文

Characterizations of the  $\alpha_1$ -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  $\alpha_1$  受容体サブタイプの解明

大脇 浩幸, 貞廣 荘太郎, 高木 都

Journal of Pharmacological Sciences

127 巻, 424 – 429 頁

2015 年 4 月 発行

## 論文内容の要旨

漏出性便失禁は、加齢に伴い一般的に生じる事象であり、無意識下に固形または、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症状である。この疾患は、便の禁制を維持する内肛門括約筋の収縮機能不全が原因である。本邦における有症率は、65歳以上で7.5%とかなり高いが、適した薬剤がないのが現状である。

申請者らは本研究において、便失禁についての病態解析を進める目的で、11名のヒトから得られた内肛門括約筋を研究材料として、薬理学的手法、遺伝子発現量解析、組織免疫学的染色の組み合わせによる解析を行い、3種存在するアドレナリン $\alpha_1$ 受容体サブタイプのうち、 $\alpha_{1A}$ 受容体の寄与でヒト内肛門括約筋が収縮することを初めて明らかにした。これらの知見により、アドレナリン $\alpha_{1A}$ 受容体選択性を高めた薬剤を治療に用いることにより、内肛門括約筋の収縮効果をより高めうる示唆を得ている。

さらに申請者らは、ヒト内肛門括約筋の収縮と血管平滑筋の収縮の差異に注目し、アドレナリン $\alpha_1$ 受容体アゴニストを漏出性便失禁治療に用いる際に問題となる、全身性の血圧上昇の副作用を回避できる示唆を得ている。また、患者の背景情報をもとに2種類の平滑筋を比較解析し、ヒト内肛門括約筋のみで年齢に応じた変化が得られたことより、若年層で血圧上昇を回避できることを明らかとした。

申請者らはこれらの研究結果から、アドレナリン $\alpha_1$ 受容体アゴニストを漏出性便失禁治療薬として開発するには、軟膏状の薬剤を肛門内局所投与することで、より早期に効果を発現し、肛門管内に留まらせることで持続性を担保する剤型を提案している。

以上の観点から、本研究は、便失禁の薬剤開発を推進しうる知見であり、便失禁症状に悩む患者に対しても福音をもたらすものであると評価できる。

## 参 考 論 文

1. Dynamics of mitochondria during the cell cycle.  
Arakaki N, Nishihama T, Owaki H, Kuramoto Y, Suenaga M, Miyoshi E,  
Emoto Y, Shibata H, Shono M, Higuti T  
Biol Pharm Bull. 29:1962-5, 2006
2. Regulation of mitochondrial morphology and cell survival by Mitogenin I and mitochondrial single-stranded DNA binding protein.  
Arakaki N, Nishihama T, Kohda A, Owaki H, Kuramoto Y, Abe R, Kita T, Suenaga M,  
Himeda T, Kuwajima M, Shibata H, Higuti T.  
Biochim Biophys Acta. 760 : 1364-72, 2006
3. 蛍光タンパク質ベクターによる細胞内ミトコンドリア観察法  
末永 みどり, 大脇 浩幸, 新垣 尚捷, 樋口 富彦  
p. 423, 2001  
新ミトコンドリア学  
共立出版株式会社, 東京, 2001年11月.
4. RNAi-新しい遺伝子機能破壊法  
新垣 尚捷, 大脇 浩幸  
p. 591 – 597, 2004  
分子細胞生物学基礎実験法  
南江堂, 東京, 2004年3月.

以上、主論文に報告された研究成績は、便失禁の病態解明の進歩、ひいては便失禁治療薬の開発への貢献に寄与するところが大きく、十分に学位に相当する内容であると考えられる。

平成 28 年 3 月 8 日

学位審査委員長

情報伝達薬理学

教 授 吉 栖 正 典

学位審査委員

消化器機能制御・移植医学

教 授 中 島 祥 介

学位審査委員（指導教員）

生体機能制御機構学

教 授 堀 江 恭 二