

What's new? 一研究室探訪一

信州大学医学部泌尿器科学教室

石塚 修

泌尿器科学教室では、神経泌尿器科学と再生医療に関する研究を教室の二大テーマとしております。

1 神経泌尿器科学についての研究

神経泌尿器科学についての研究は、本教室創設以来の伝統的テーマです。現在は、寒冷刺激による頻尿を主体とした研究が行われています。寒冷刺激による頻尿，“冷え”という概念は東洋医学にしか存在しない病態概念であり、これまで西洋医学的なアプローチはなされていませんでした。われわれは、ラットによる動物実験で、膀胱内圧検査を施行しながら、その装置全体をいきなり寒冷環境に晒すと頻尿が誘発され、環境に慣れると頻尿が治まる。つまり、急な温度変化が頻尿を誘発することを、病態をとらえることに成功しました。しかも、その頻尿が誘発されるセンサーは皮膚に存在し、一過性受容器電位チャンネル：Transient Receptor Potential Channel 中の TRPM8（メンソールで刺激される cool sensor）であることを突き止めました。皮膚で感じたことが、なぜ、排尿回路と結びつくのかについては、神経の交錯現象：neural cross talk によって生じることもわかりました。

具体的に臨床現象で考えると、「水仕事をしているとなぜ尿意を感じ、トイレに行きたくなるのか」という日常でよくみられる現象の理由がいままで不明でしたが、その一端が解明されました。また、閉経ラットモデルでは、皮膚の TRPM8 が異常に増加していることもわかり、寒さを感じやすいこともわかってきました。「閉経後の女性が、なぜ寒さに弱くて頻尿なのか」という理由の一端が解明されてきました。

現在、この neural cross talk に、自律神経系がどのように関与するのか、また、前立腺肥大症、糖尿病、高血圧でどのように変化するのかを主体に研究を進めています。

2 再生医療についての研究

下部尿路を中心とした再生医療に取り組んでいます。2007年にヒト羊膜を利用したラットの膀胱再生、2008年に ES 細胞を利用したラットの膀胱再生を報告しています。その後、骨髄幹細胞を利用した再生医療に取り組んできました。マウスの骨髄細胞を採取して、1週間培養して増殖させ、一定の条件で障害を与えた膀胱壁に注入したところ形態学的、機能的にも再生されることを確認しました。また、一定の条件で障害を与えた尿道括約筋に注入した場合にも同様に再生されることが確認できました。

臨床応用を考えた場合に、骨髄幹細胞の採取は侵襲が大きいため、現在はヒトでも余剰な部分、つまり脂肪組織から幹細胞を採取して再生ができないかを検討しており、既に膀胱、および尿道括約筋の再生は動物において確認しております。

子宮癌、前立腺癌など悪性腫瘍の治療で放射線治療が行われることがあり、隣接臓器の膀胱にも照射がおよぶ場合には放射線性膀胱炎、また、白血病などの抗がん剤治療の副作用で難治性の出血性膀胱炎がおこる場合があります。非常に難治性で、患者様も医療サイドも困っていたのですが、その治療に再生医療の試みを行っています。心筋症の治療の既に行われている、細胞シート概念を膀胱の応用した試みです。骨髄幹細胞シート（図1）、脂肪組織由来幹細胞シートを放射線障害膀胱のラットに移植したところ、形態的、機能的にも良好な結果が得られました。現在は、そのシートを積み重ねて厚みをもたせ、より耐久性のつよい臓器、また、3Dプリンターを利用して管状にして、尿道の再生ができないかを検討しています。

脂肪組織由来細胞においては、前立腺癌治療の術後の腹圧性尿失禁患者様にたいして、自己の腹部皮下組織の脂肪組織より幹細胞を抽出して、尿道括約筋部に移植して再生を試みる多施設共同医師主導型治験を開始しております。

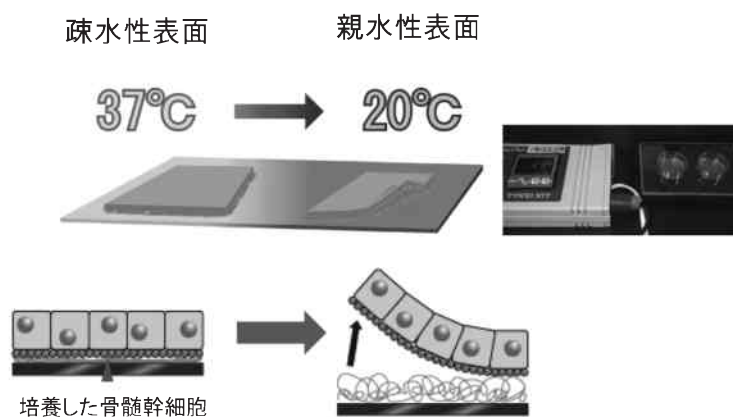


図1 低温で親水性となるため細胞シートが作製できます