



Title	Decreased nitric oxide production is a novel therapeutic target for salt-induced nocturnal polyuria in aging
Author(s)	今中, 岳洋
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101832
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	今中岳洋
論文題名 Title	Decreased nitric oxide production is a novel therapeutic target for salt-induced nocturnal polyuria in aging (一酸化窒素の産生低下は加齢に伴う食塩誘発性夜間多尿の新たな治療ターゲットである)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕 我々はこれまで一酸化窒素 (Nitric Oxide, NO) 産生の低下が、腎局所レニン・アンジオテンシン系 (Renal angiotensin system, RAS) を活性化させ、食塩誘発性夜間多尿を引き起こすことを報告してきた。NO産生の増加は食塩誘発性夜間多尿を改善させる可能性がある。本研究の目的は、NO産生の増加が食塩誘発性夜間多尿に及ぼす影響を明らかにすることである。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 NO産生が低下している80週齢のC57/BL6雄性マウスを用い1%の高塩分食を2週間与えた後、低強度トレッドミル運動を行う低強度運動 (low intensity exercise, Low-Ex) 群、中強度トレッドミル運動を行う中強度運動群 (moderate intensity exercise, Mod-Ex) 群、運動を行わない安静群 (sedentary, Sed) の3群に分けた。4週間後にNO産生量の指標である24時間尿中NOxを評価した。Low-Ex、Sed群に比べMod-Ex群では24時間尿中NOxが有意に増加した (Sed vs. Mod-Ex, $P = 0.017$, Low-Ex vs. Mod-Ex, $P = 0.006$)。以上から4週間の中強度運動によりNO産生量が増加することが示唆された。次にNO産生増加による腎局所RAS活性とその下流に位置するNa-Cl共輸送体 (sodium chloride cotransporter, NCC) 活性の変化を検討した。腎局所RAS活性は腎アンジオテンシノーゲン (angiotensinogen, AGT) 発現量を、腎NCC活性はリン酸化NCC発現量をWestern Blottingで評価した。Sed群に比べMod-Ex群では腎AGT発現量、リン酸化NCC発現量は有意に低下した (腎AGT: Sed vs. Mod-Ex, $P = 0.002$, リン酸化NCC: Sed vs. Mod-Ex, $P = 0.003$)。さらに中強度運動によるNa排泄動態と非活動期尿量率の変化を評価した。Na排泄動態に関して、Sed群とMod-Ex群では活動期Na排泄量がSed群に比べMod-Ex群で有意に増加しており (Sed vs. Mod-Ex, $P = 0.022$)、非活動期Na排泄量がSed群に比べMod-Ex群で有意に低下していた (Sed vs. Mod-Ex, $P = 0.006$)。以上からNO産生増加により活動期Na排泄量が増加し非活動期Na排泄量が減少することが示唆された。非活動期尿率に関しては、Sed群では4週間後に非活動期尿量率が有意に増加した一方でMod-Ex群では4週間後に非活動期尿量率が有意に減少した ($P = 0.003$)。以上から運動によるNO産生増加は食塩誘発性夜間多尿を改善することが示唆された。最後にNO産生抑制による腎局所RAS活性と非活動期尿量率の変化を検討した。NO産生の抑制のためNO合成酵素阻害薬 (N ω -Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride, L-NAME) を投与し中強度運動を行うMod-Ex with L-NAME群、運動を行わずL-NAMEを投与するSed with L-NAME群、Mod-Ex群の3群に分け、4週間後に、NO産生量、腎局所RAS活性、非活動期尿量率を評価した。Mod-Ex群に比べMod-Ex with L-NAME群、Sed with L-NAME群のNO産生量は有意に低下し、(Mod-Ex vs Mod with L-NAME, $P = 0.02$, Mod-Ex vs Sed with L-NAME, $P = 0.005$)。腎局所RAS活性は有意に増加した (Mod-Ex vs Mod with L-NAME, $P = 0.001$, Mod-Ex vs Sed with L-NAME, $P = 0.001$)。非活動期尿量率に関しては、Mod-Ex群における非活動期尿量率の減少はMod-Ex with L-NAME群で消失した ($P = 0.015$)。このことから運動による食塩誘発性夜間多尿の改善は、NO産生の増加を介したものであることが示唆された。	
〔総括(Conclusion)〕 NO産生の増加により腎局所RASが抑制され食塩誘発性夜間多尿が改善した。運動はNO産生の低下した高齢者の食塩誘発性夜間多尿に対する新たな治療戦略となる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 今中岳洋				
論文審査担当者		(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	野々村 祝夫	署 名
	副 査	大阪大学教授	緒取 孝隆	署 名
	副 査	大阪大学教授	島田 昌一	署 名
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>夜間多尿は、QOLに影響を及ぼす夜間頻尿の主な原因である。加齢に関連した一酸化窒素（Nitric Oxide, NO）産生の低下は、食塩誘発性夜間多尿の一因であることが報告されている。本論文では、運動によるNO産生の増加が、食塩誘発性夜間多尿を改善させる可能性があるとの仮説を立てた。この仮説の検証のため、加齢に伴いNO産生が低下している80週齢の老齢マウスを用い、4週間の中強度運動が腎内レニン-アンジオテンシン系（Renin-angiotensin system, RAS）活性と食塩誘発性多尿に及ぼす影響を評価したところ、4週間の中強度運動はNO産生を増加させることにより、腎内RAS活性を抑制し、食塩誘発性夜間多尿を改善させることがわかった。さらにNO合成酵素阻害薬の経口投与により、夜間多尿の改善効果は消失した。これらの知見は、NO産生を増加させる中強度運動が、NO産生の低下した高齢者の食塩誘発性夜間多尿に対する新規治療法となる可能性を示しており、学位に値するものと認める。</p>				