



Title	新規マウス排尿機能評価法の開発と排尿機能におけるP2X2, P2X3受容体の役割解明への応用
Author(s)	竹澤, 健太郎
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55836
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	竹澤 健太郎
論文題名 Title	新規マウス排尿機能評価法の開発と排尿機能におけるP2X ₂ , P2X ₃ 受容体の役割解明への応用
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>遺伝子改変マウスは遺伝子機能解析やさまざまな疾患の病態解明などで重要な役割を果たしてきた。排尿機能研究においても遺伝子改変マウスを用いた研究により重要な知見が得られることが期待されている。しかし、マウスの排尿機能評価が難しいために、遺伝子改変マウスを用いた排尿機能研究はあまり行われていない。マウスの排尿機能評価は膀胱内圧測定で行われてきたが、過去の報告における正常対照マウスの排尿機能に大きなばらつきがあり、その再現性が問題となっている。また、膀胱内圧測定では排尿機能の重要なパラメータである膀胱容量と残尿量を評価できないため、詳細な排尿機能評価が難しいことも問題と考えられている。本研究では、正確で詳細なマウス排尿機能評価法を開発し、遺伝子改変マウスを用いた排尿機能研究を推進することを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>マウス排尿機能評価にエコーが有用ではないかと考え、従来の膀胱機能評価法である膀胱内圧測定に経腹的膀胱エコーを組合せ、エコー併用膀胱内圧測定法を開発した。膀胱内に生理食塩水を50μlから250 μlまで注入し、エコーを用いて膀胱矢状断面積を計測したところ、注入量と断面積に強い相関を認めた。このことから、膀胱断面積で膀胱容量の評価が可能であることが分かった。また、これまで膀胱内圧測定用カテーテルは膀胱頂部に留置するものとされてきたが、膀胱エコー所見の注意深い観察から、頂部に留置されたカテーテルが膀胱頂部を固定し膀胱拡張を妨げていることに気付いた。これは、過去の報告におけるマウス排尿機能のばらつきの原因と考えられた。そこでカテーテルを、動きの少ない膀胱前壁に留置するようにした（新手法）。新手法では頂部留置法（従来法）と比較し、膀胱最大断面積、1回排尿量、膀胱コンプライアンスの増加、排尿閾値圧の減少が認められた。これらの変化は、新手法により膀胱頂部の固定が解除され膀胱拡張が改善したことを見ていると考えられた。続いてlipopolysaccharide (LPS) 誘発性膀胱炎における排尿機能変化を新手法と従来法で比較した。新手法では従来法と比較し、1回排尿量と膀胱コンプライアンスの減少の程度が大きくなかった。このことから、新手法は排尿機能変化をより鋭敏に捉えられる評価法であることが明らかとなった。さらに、新手法を用いてATP受容体であるP2X₂, P2X₃受容体ノックアウト (KO) マウスの排尿機能を詳細に解析し、排尿機能におけるP2X₂, P2X₃受容体の役割を検討した。膀胱上皮は機械的刺激や化学的刺激に応じてATPを放出することが知られており、それに伴う一次求心性神経終末のP2X₂, P2X₃受容体の活性化と排尿反射との関連が注目されている。結果は、正常状態では野生型 (WT) マウスとP2X₂, P2X₃受容体KOマウスの排尿機能に差は認められなかつたが、LPS誘発性膀胱炎モデルではP2X₂, P2X₃受容体KOマウスで膀胱最大断面積と排尿間隔の減少が軽減された。以上からP2X₂, P2X₃受容体は、病的状態における排尿反射亢進に重要な役割を果たしていると考えられた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>マウスの排尿機能を正確に評価できるエコー併用膀胱内圧測定法を開発し、P2X₂, P2X₃受容体KOマウスの詳細な排尿機能解析により排尿機能におけるP2X₂, P2X₃受容体の役割を解明した。遺伝子改変マウスを用いた研究により、排尿障害の治療法開発の進展が期待される。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 竹澤 健太郎		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	野々村 視夫
	副 査 大阪大学教授	木村 正
	副 査 大阪大学教授	岡村 隆司
論文審査の結果の要旨		
<p>マウスの排尿機能評価が難しいために遺伝子改変マウスを用いた排尿機能研究はあまり行われていない。本研究では正確で詳細なマウス排尿機能評価法を開発し、遺伝子改変マウスを用いた排尿機能研究を推進することを目的とした。マウス排尿機能評価にエコーが有用ではないかと考え、従来の膀胱機能評価法である膀胱内圧測定に経腹的膀胱エコーを組合せ、エコー併用膀胱内圧測定法を開発した。また、これまで膀胱内圧測定用カテーテルは膀胱頂部に留置するものとされてきたが、膀胱エコー所見の注意深い観察から、カテーテルを膀胱前壁に留置するようにし（新手法）、新手法が排尿機能変化をより鋭敏に捉えられる評価法であることを証明した。さらに、新手法を用いたP2X受容体ノックアウトマウスの排尿機能解析により、ATP、P2X受容体が病的状態における排尿反射亢進に重要な役割を果たしていることを明らかにした。</p> <p>本研究は博士（医学）の学位授与に値する。</p>		