

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Water avoidance stress induces frequency through cyclooxygenase-2 expression : A bladder rat model  |
| Author(s)    | 山本, 圭介  |
| Citation     | 大阪大学, 2012, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/59023">https://hdl.handle.net/11094/59023</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

【101】

|            |  |
|------------|--|
| 氏名         | やまもと けいすけ<br>山本 圭介   |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士 (医学)  |
| 学位記番号      | 第 25147 号  |
| 学位授与年月日    | 平成24年3月22日   |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科外科系臨床医学専攻  |
| 学位論文名      | Water avoidance stress induces frequency through cyclooxygenase-2 expression: A bladder rat model<br>(水回避ストレスは膀胱でのシクロオキシゲナーゼ2の発現を介してラットの頻尿を誘発する) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 野々村祝夫<br>(副査)<br>教授 木村 正 教授 青笹 克之   |

### 論文内容の要旨

#### 〔 目 的 〕

間質性膀胱炎 (IC) は頻尿・尿意切迫と蓄尿時の膀胱痛を呈する原因不明の難治性疾患である。病態としては、膀胱粘膜の脱落や知覚神経の活動性亢進が指摘されており、またストレスによる頻尿の増悪が報告されている。治療には抗コリン剤や抗アレルギー剤、抗うつ剤などが用いられるが、いずれも決め手に欠くため、新たな治療薬が望まれている。水回避ストレス (WAS) は過敏性腸症候群などの内臓知覚過敏モデルとして知られるが、腸粘膜の脱落と同様に膀胱粘膜の脱落も報告され、ICの病態と類似している。一方、COX-2はプロスタグランジンを生成し、排尿反射や膀

膀胱機能に関与することが知られている。COX-2阻害剤は臨床および動物実験の双方において、頻尿を改善する報告が多い。本研究では、我々はWASラットモデルに着目し、排尿状態および膀胱でのCOX-2発現について検討を行った。

#### 〔 方法ならびに成績 〕

##### 【方法】

- 1) 7週齢のオスSDラットをストレス群とコントロール群の2群に分け、ストレス群にWAS、コントロール群にsham stress 負荷を10日間行った。自然排尿の評価のために代謝ケージにて排尿重量・排尿時間を24時間記録し、膀胱機能の評価のために膀胱内圧測定 (CMG) を施行した。CMGでは、基礎圧、閾値圧、最大排尿圧、排尿間隔、1回排尿量、残尿量を測定した。
- 2) 膀胱COX-2発現の検討のため、ラットをsacrificeして膀胱を採取し、リアルタイムRT-PCRおよび免疫組織染色を行った。
- 3) 薬剤投与による変化を検討するため、ラットを2群に分け、一方にはCOX-2阻害剤エトドラクの経口投与 (10mg/kg/day)、およびそれに並行してWAS負荷を10日間行った (エトドラク群)。もう一方にはvehicle (1% CMC) のみ経口投与、および並行してのWAS負荷を10日間行った群 (ストレス単独群)。CMGにて2群の排尿状態を検討し、Western Blottingおよび免疫組織染色にて2群間での膀胱COX-2発現を比較した。

##### 【結果】

- 1) 代謝ケージでは、ストレス群で排尿間隔の短縮・1回排尿量の減少を認めた。24時間尿量では差を認めなかった。CMGでも同様にストレス群での排尿間隔の短縮・1回排尿量の減少を認めた。残尿量や膀胱内圧では差を認めなかった。以上より、WASにより頻尿となっていることが確認された。
- 2) リアルタイムRT-PCRでは、ストレス群ラットの膀胱ではCOX-2 mRNA発現レベルはコントロール群に比べ有意に増加していた。免疫組織染色では、膀胱COX-2タンパクはコントロール群では粘膜にわずかに認めるのみであったが、ストレス群では平滑筋層に強く発現していた。陽性部分の比較では、ストレス群での有意な亢進を認めた。
- 3) CMGの結果、エトドラク群ではストレス単独群に比べ排尿間隔の有意な延長、1回排尿量の有意な増加がみられた。残尿量や膀胱内圧には差を認めなかった。膀胱COX-2発現の比較では、Western Blotting・免疫組織染色ともに、ストレス単独群に比べ、エトドラク群での有意な減少を認めた。

#### 〔 総 括 〕

慢性ストレスは膀胱でのCOX-2発現上昇を介して頻尿を引き起こす可能性が示唆された。また、COX-2阻害剤は、膀胱内圧へ作用せずにストレス性頻尿を改善する有用な治療薬となる可能性が示唆された。ICに対しても、対症療法としての鎮痛だけでなく、頻尿改善に関与している可能性も考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

ストレスは頻尿の原因の一つに考えられており、高齢化社会と相まって頻尿患者は増加傾向にある。抗コリン剤を中心に治療を行うが、難治症例も少なからず存在し、新たな治療薬が望まれている。ストレスによる中枢神経系での変化の検討は多いが、末梢組織 (膀胱) における知見は少ない。この解明を目的に、膀胱粘膜の脱落が報告され難治性頻尿疾患である間質性膀胱炎と類似する病態を呈する水回避ストレス (WAS) モデルでの排尿状態、および膀胱機能への関与が多く報告されているCOX-2の発現について検討を行った。WASラットは実際に頻尿を呈し、WASラットの膀胱では、COX-2の有意な発現上昇を認めた。COX-2阻害剤を並行投与したWASラットでは、頻尿の有意な改善を認め、膀胱でのCOX-2発現上昇が抑制された。

ストレスが膀胱でのCOX-2発現上昇を介して頻尿を引き起こし、またCOX-2阻害剤が新たな頻尿治療薬となる可能性を示唆した点において、博士 (医学) の学位授与に値すると考えられる。