

Title	Intravesical ATP instillation induces urinary frequency because of activation of bladder afferent nerves without inflammatory changes in mice: A promising model for overactive bladder
Author(s)	上田, 倫央
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72550
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 上田 倫央		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 野々村 祝夫
	副 査	大阪大学教授 本井 勇一
	副 査	大阪大学教授 沼月 香利
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>膀胱の尿路上皮は尿路上皮下層と膀胱内腔にATPを放出する。尿路上皮下層のATPは排尿反射を引き起こす一方で、膀胱内腔のATPの作用はよくわかっていない。臨床研究では過活動膀胱患者の尿中ATPが高値であると報告されており、申請者は膀胱内腔のATPも排尿反射に関与するのではないかと考えた。申請者はマウスにATP膀胱還流を行い、ATP膀胱還流が膀胱求心性神経を活性化させて膀胱の過活動を誘導し頻尿をきたすことを明らかにした。これまでもATP膀胱還流の報告は存在するが、マウスを用いて詳細に排尿機能を評価した報告はない。また、これまでの過活動膀胱モデル動物は膀胱に炎症をきたして頻尿を生じさせていたが、申請者はATP膀胱還流が過活動膀胱と同様に膀胱に炎症をきたさずに頻尿を生じさせることを明らかにし、ATP膀胱還流が過活動膀胱のモデル動物になる可能性を見出した。以上より、本研究は過活動膀胱研究の発展に寄与すると思われ、学位に値すると思う。</p>		

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	上田 倫央
論文題名 Title	Intravesical ATP instillation induces urinary frequency because of activation of bladder afferent nerves without inflammatory changes in mice: A promising model for overactive bladder (マウスのATP膀胱還流は炎症性変化をきたさずに膀胱求心性神経を活性化させて頻尿をきたす：過活動膀胱の有用な動物モデルになる)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 <p>排尿反射のメカニズムは現在も不明な点が多いが、近年は膀胱の尿路上皮の働きに注目が集まっている。膀胱の尿路上皮は単なる物理的なバリアとして長らく認識されてきたが、様々な受容体を有し、様々なメディエーターを放出することが明らかになってきた。そして現在では、膀胱の尿路上皮は伸展刺激を感知して神経伝達物質ATPを放出し、そのATPが尿路上皮下層の膀胱求心系神経に発現するATP受容体を活性化させて排尿反射を引き起こすという排尿メカニズムが一般的に受け入れられるようになった。つまり、尿路上皮下層に放出されたATPが膀胱求心性神経を活性化させると考えられている。一方で、尿路上皮は膀胱内腔側にもATPを放出している。ATPは尿路上皮を通過することができないため、膀胱内腔のATPは尿路上皮下層のATPとは異なった作用を持つ可能性があるが、これまであまり注目されてこなかった。しかし、近年では膀胱内腔のATPと、尿意切迫感に伴う頻尿や尿失禁をきたす過活動膀胱との関連を示唆する報告が散見されており、我々は膀胱内腔のATPも排尿反射に関与するのではないかと考えた。本研究の目的は、我々が以前に確立した膀胱内圧測定法と膀胱超音波検査を用いてATP膀胱還流したマウスの排尿機能を評価し、膀胱内腔のATPが排尿反射に与える影響について検討することとした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 <p>マウスにATPを膀胱還流させ、我々が確立した膀胱内圧測定法を用いて排尿機能変化を評価した。ATP膀胱還流で排尿間隔は徐々に短縮し、還流開始40分後に安定した頻尿状態に至ったため、この時点の評価ポイントとした。ATP膀胱還流はコントロール(生食膀胱還流)と比較し排尿間隔を有意に短縮させた。膀胱内圧測定のパラメーターを比較すると、最大膀胱内圧、膀胱収縮時間、1回排尿量はATP膀胱還流で有意に低下し、排尿閾値圧、静止圧、膀胱コンプライアンスには有意な変化を認めなかった。ATP膀胱還流後に生食膀胱還流に戻すと、排尿間隔は約3時間でATP膀胱還流前の状態に戻ったことから、この反応は可逆的であることが示唆された。次にATP膀胱還流マウスに膀胱超音波検査を行い、膀胱機能評価に重要な膀胱容量と残尿量を評価した。頻尿をきたす場合、膀胱が低活動で残尿量が増加して頻尿になる場合と、膀胱が過活動で膀胱容量が低下して頻尿になる場合がある。膀胱超音波検査の結果、ATP膀胱還流は膀胱容量を減少させたが残尿量には有意な変化を認めなかったことから、ATP膀胱還流は膀胱を過活動にして頻尿をきたしていると考えられた。次に、ATP膀胱還流が過活動膀胱と同じように膀胱知覚の亢進をきたすのかを調べるために、膀胱求心性神経が主に投射する脊髄L6において、神経の活動マーカーであるc-Fosの発現を免疫組織学的に評価した。ATP膀胱還流はc-Fos陽性細胞数を有意に増加させた。さらにc-Fos陽性細胞が膀胱からの求心性神経シグナルによって活性化されていることを確認するために、膀胱に神経トレーサーCTBを投与して膀胱求心性神経を可視化し、ATP膀胱還流によって誘導されるc-Fos陽性細胞との位置関係を検討した。その結果、CTB陽性膀胱求心性神経がc-Fos陽性細胞に直接接合している所見が一部で確認できた。これらの結果から、ATP膀胱還流は膀胱求心性神経を活性化させており、膀胱知覚の亢進をきたすことが示唆された。最後に膀胱内腔のATPによって誘導される膀胱の炎症性変化を評価した。ATP投与群では浮腫スコア、出血スコアともにコントロール群(生食群)と比較し有意差を認めず、膀胱重量も有意差を認めなかった。組織学的な炎症所見をHE染色にて比較したが、ATP群では炎症スコアの有意な増加は認めなかった。さらに炎症性サイトカインであるIL-1βとIL-6の発現を定量PCRで比較したが、ATP群では有意な増加は認めなかった。これらの結果より、膀胱内腔のATPは炎症性変化をきたさずに頻尿をきたすと考えられた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕 <p>膀胱内腔のATPは排尿反射の亢進に関与することが示唆された。さらにATP膀胱還流は膀胱に炎症性変化をきたさずに求心性神経を活性化させて頻尿をきたしており、過活動膀胱の有用な動物モデルになる可能性が示唆された。</p>	