



Title	下部尿路閉塞膀胱における膀胱の形態的および機能的変化の機序の解明〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	菅野, 由岐子
Description	配架番号 : 2081
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11209号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55825
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yukiko_Kanno_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 菅野 由岐子

	主査	教授	水上 尚典
審査担当者	副査	教授	櫻木 範明
	副査	教授	野々村 克也
	副査	准教授	松本 美佐子

学 位 論 文 題 名

下部尿路閉塞膀胱における膀胱の形態的および機能的変化の機序の解明
(The mechanisms of morphological and functional changes
in the bladder with partial bladder outlet obstruction)

申請者は、「下部尿路閉塞膀胱における炎症性サイトカイン IL-1 β の関与」ならびに「下部尿路閉塞手術後ラット膀胱における骨髄由来細胞の役割」について検討した。前者の検討では 8 週齢の雌性マウス（以下 WT）および IL-1 β ノックアウトマウス（以下 KO）を用いた。下部尿路閉塞手術を施した群(WT-pBOO, KO-pBOO)と sham 手術を行った群(WT-sham)を作製し、術後 1,3,12 週で膀胱を摘出した。検討項目等は膀胱重量と RT-PCR によるサイトカイン(IL-1 β , IGF-1, TGF- β)発現量であった。摘出物の Hematoxylin and eosin (H-E) 染色標本および下部尿路機能を検討した。さらに、IGF-1 を投与した KO 群で下部尿路閉塞手術を行い(KO-IGF 1)、上記と同様の検討を行った。これらの検討より、IL-1 β は IGF-1 を介して下部尿路閉塞膀胱での平滑筋過形成を主とした膀胱リモデリングに関与していることを証明した。下部尿路閉塞膀胱のリモデリング過程において、虚血により誘導された SDF1 α が膀胱組織への骨髄由来細胞の遊走・接着に関与していることが明らかにされていたが、実際に骨髄由来間質細胞が下部尿路閉塞膀胱における膀胱再生に関与しているかの直接的証明はされていなかった。申請者は次ステップとしてこの点について検討した。GFP 陽性トランスジェニックラット骨髄を放射線照射後 Wild type 雌ラットに移植した。それらラットを用い、下部尿路閉塞手術群 (pBOO 群)と Sham 手術群 (Sham 群)を設定した。Sham 手術群は尿道剥離のみを行い閉創した。手術後 6 週目に還流固定の後、膀胱を摘出し、それら標本について H-E 染色および蛍光抗体法による免疫組織学的検討を行った。結果、骨髄由来細胞の一部は実際に膀胱に遊走し、種々の膀胱組織に分化していることが証明した。

発表後、以下の質疑応答が行われた。「膀胱で圧負荷がかかった時になぜ IL-1 β が産生されるのか」という質問に対して申請者は「IL-1 β が膀胱のどの細胞から出ているのかは今回検

討していない。しかし、下部尿路閉塞急性期では膀胱粘膜の広範な浮腫が起きていることから、下部尿路閉塞によって炎症が惹起され炎症性サイトカインが誘導されるのではないかと回答した。「IL-1 β の関与についてノックアウトマウスで証明しているが、IL-1 β をたとえばウェスタンブロットなどの蛋白レベルで測定しているか」との質問に対しては「IL-1 β は産生・分解共に速やかであり、蛋白として捕えるのが難しいと考え、今回は mRNA レベルで探索した」と回答した。「婦人科手術後などでの排尿機能障害も、今回の機序は関連しているか」との質問に対しては「婦人科手術後では、骨盤神経の障害からくる排尿筋低活動による尿排出障害が主体と考えるが、下部尿路閉塞がそこに絡んでいる病態もあり得る」と回答した。「今回の研究を踏まえて、IL-1 β の阻害薬等で膀胱の二次的な変化を予防するような治療の今後の臨床応用はどうか」に対して、「膀胱の変化（リモデリング）が非可逆的な前段階での介入、例えば下部尿路閉塞の解除や膀胱の二次的な変化を抑える抗炎症薬や IL-1 β の阻害薬等の治療を併用することで、より一歩進んだ排尿障害の治療が可能になるかもしれない」と回答した。「今回の下部尿路閉塞のストーリーでは IL-1 β は患者に聞こえるが、どのように考えるか」との質問に対しては「そもそも当初は下部尿路閉塞の圧負荷に抵抗して排尿を実現させるために平滑筋過形成を起こしているので、下部尿路閉塞がある初期の時点では生体全体に対して悪さをしているとは言えないが、非可逆的な変化を起こしてしまうと、下部尿路閉塞が解除された後も下部尿路機能障害の原因となってしまうので、その点では悪影響といえるかもしれない。また下部尿路閉塞を解除後は下部尿路機能障害も改善するかもしれないという疑問が残るが、一旦 TGF- β 刺激シグナルが入ると、TGF- β は線維化の方向に働き、その後は IL-1 β と関係なく線維化に進み非可逆的な機能障害が惹起され得る」と回答した。また、「ヒト神経因性膀胱症例でも、自己導尿等で低圧の環境におくことで、初診時にあった膀胱変形が改善する症例があるが、どのように考えるか」に対して「閉塞解除後のモデルにおいて、サイトカインや膀胱機能を検討することにより、IL-1 β の関連を検証してみれば、それら機序の解明に役立つ可能性がある」と回答した。

本研究では IL-1 β と膀胱の二次的な変化の関連を、形態学的変化のみならず膀胱の機能的変化からも検討しており、IL-1 β の膀胱における二次的な変化への関与を確固たる事実としてラットを用いて証明した。また、骨髄由来細胞の所作を可視化する手段として GFP 陽性トランスジェニックラット骨髄を移植しており、これら骨髄由来細胞が損傷膀胱に遊走し膀胱組織に分化していることを直接的に証明した。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。