



Title	排尿反射におけるラット前頭前野の役割 : セロトニンを介した排尿反射制御機構について [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	千葉, 博基
Description	配架番号 : 2219
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12115号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61648
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroki_Chiba_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 千葉 博基

主査 教授 田中 真樹
審査担当者 副査 教授 神谷 温之
副査 教授 吉岡 充弘
副査 教授 篠原 信雄

学 位 論 文 題 名

排尿反射におけるラット前頭前野の役割

—セロトニンを介した排尿反射制御機構について—

(The role of serotonergic mechanism in the rat prefrontal cortex for controlling the micturition reflex.)

審査において、前頭前野（PFC）におけるセロトニンが排尿反射の制御に関わっていることをマイクロダイアリシス法の結果を用いて示した。また、5-HT_{2A} と 5-HT₇ がそれぞれ排尿反射の促進と抑制という相反する作用を持つことをマイクロインジェクション法の結果を用いて示した。下部尿路疾患に対する中枢神経系に作用する薬剤開発の可能性を提示した。

質疑応答では、副査の神谷教授より臨床的に下部尿路疾患を来すような神経系の病態が存在するのか否かという質問があり、脳梗塞や脳腫瘍などの器質的疾患やパーキンソン病などの神経疾患で頻尿などの症状が高い頻度で出現することが知られていると回答した。また、うつ病などの精神疾患で実際に頻尿が見られることがあるか、SSRI により改善する例があるか否かという質問に対しては症例報告レベルではあるが詳細な検討は未だなされていないと回答した。研究データに関して、排尿反射に対する c-Fos の検討で麻酔下では神経活動が抑制されるので、c-Fos は減少するのではないかという質問があり、麻酔をかける処置そのものがストレスとなり c-Fos の上昇につながったのではないかと推察すると回答した。機能的脳画像（PET）で左右非対称に賦活化が見られるようだが、その点に関しては現時点で明確な答えはないと回答した。

副査の吉岡教授より、マイクロダイアリシスでは、PFC の PL 領域と IL 領域どちらをメインで調べたことになるのかという質問があり、メインは PL 領域であると回答。臨床面から、小児の夜尿症に関して SNRI の有効性について質問があり、欧州では腹圧性尿失禁に対する適応があるが本実験結果より中枢にも作用して排尿抑制に働いている可能性があるかと回答した。今後臨床応用するにあたり、SSRI でよいのか、もしくは受容体選択的な薬剤の方がよいのかという質問に対しては、受容体選択的な薬剤の方がよいと思うが PFC にどのように選択的にデリバリーするかなど課題があると回答した。

主査の田中教授より、PFC は意思決定などの高度な機能を有しているが、ラットではある条件下で排尿を我慢するような状況があるのかという質問があり、本実験では確認できなかったが情動ストレスでは排尿、排便ともに亢進することは確認していると回答した。ヒトとラットの脳の

相同性に関してはラット PFC の PL はヒト PFC の外側、IL は内側とされているが今回の実験と機能的脳画像の結果を踏まえてどう考えるか。機能的脳画像の研究では報告によって PFC の外側、内側両者に賦活化が見られると回答した。臨床的に PFC が障害をうけると排尿障害を起こすのかという質問には、腫瘍や交通事故による障害で尿失禁などの障害を起こす報告があると回答した。外尿道括約筋を動かすのは随意運動であり、PFC よりも運動野の賦活化が予想される。機能的脳画像の報告では、過活動膀胱の患者では蓄尿期に補足運動野の賦活化するという報告があり、病的状態では関連する可能性があると回答した。研究データに関しては、マイクロダイアリシスで見られた排尿反射時における PFC でのセロトニン上昇は原因なのか結果なのかとの質問には、排尿反射を抑制しようとする結果としての上昇であると回答した。理想的には蓄尿期、排尿期に分けて測定すべきだが、時間分解能に限界があり本実験系ではその解析は不可能だった。PFC においてセロトニンが増えるのは縫線核からの投射が増えるからなのか、局所の modulator が作用しているかは不明である。5-HT_{2A}, 5-HT₇ の作用をスイッチする仕組みに関して何かアイデアはあるかという問いに対しては、affinity や濃度依存性の検討をすると分かるかもしれないと回答した。

副査の篠原教授より、排便と脳の関係は解明されているかという質問があり、基本的には排尿と同様に意思でコントロールしているので PFC が関係している可能性はあると回答した。年齢のファクターを考慮して実験を遂行したのかという質問があり、今回の実験ではデータのばらつきをおさえるために年齢、体重を可能な限り揃えて行ったので高齢ラットなどでは試していないと回答した。今後高齢化社会を迎えるにあたり、加齢が与える影響は検討の必要がある。以上のようにより、質疑応答では今回の研究内容と現在までの報告・論文に基づき適切な回答が得られた。

本論文は、排尿への前頭連合野の関与を実験動物で明らかにし、セロトニンの関与を初めて示した独創性の高い研究であり、今後、排尿の中枢機構の解明と、中枢作動薬による排尿障害の治療などにつながることを期待される。

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。