HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Lipopolysaccharide誘発間質性膀胱炎モデルラットに対する低出力体外衝撃波治療の有効性［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	日下部, 直久
Description	配架番号：2826
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15892号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92052
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KUSAKABE_Naohisa_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　日下部　直久

審査担当者
主査　教授　神谷　温之
副査　准教授　乘本　裕明
副査　教授　森本　裕二

学 位 論 文 題 名

Lipopolysaccharide 誘発間質性膀胱炎モデルラットに対する低出力体外衝撃波治療の有効性

(Effects of low-intensity extracorporeal shock wave therapy on lipopolysaccharide-induced cystitis in a rat model of interstitial cystitis)

本申請者は、リポポリサッカライド（LPS）誘発間質性膀胱炎モデルラットに対する低出力体外衝撃波治療（LiESWT）の有効性を検討した。最初に LPS を腹腔内に投与したモデルを作成して実験を行ったが膀胱炎を誘発することができず、治療効果を検討するモデルとしては適当ではないと判断した。そのため LPS を膀胱内に投与したモデルを用いて実験を行った。このモデルでは膀胱周囲の疼痛や排尿変化が起こり、組織学的には膀胱の炎症、線維化、S-100 染色陽性の神経の減少を確認でき、間質性膀胱炎モデルとして適切と判断した。このモデルを用いて LiESWT を行った結果、膀胱周囲の疼痛や膀胱機能は改善し、組織学的にも膀胱の炎症や線維化が改善、S-100 染色陽性の神経が増加することも確認した。

審査にあたり、まず副査の乘本裕明准教授からは間質性膀胱炎の患者の頻尿か随意的かにつき質問があり、申請者は患者が蓄尿時の疼痛から回避するために頻尿となるため随意的であると回答した。また治療後に数日経過してから排尿評価を行った理由につき質問があり、申請者は本実験では治療効果を発現するまで時間を要すると考えたため数日空けたが、今後は治療直後から排尿評価を行い効果が発現する期間についても検討したいと回答した。また S-100 染色以外の神経の染色方法を検討しなかった理由につき質問があり、申請者は先行研究を参考にして実験を進めたと回答した。また本実験で変化を認めた膀胱の神経について質問があり、LPS 群で低活動膀胱様の状態となり LiESWT 後に回復したことから、正常な膀胱の知覚や排尿反射に関わる Aδ線維の変化をみている可能性があると回答した。

次に副査の森本裕二教授からは von Frey テストが体表面の疼痛の評価には有用だが、膀胱の疼痛の評価方法としては適切か質問があり、申請者は本研究で認めた下腹部の疼痛が膀胱由来の疼痛を反映していない可能性はあるが、膀胱の疼痛を特異的に評価する方法がないため先行研究も参考にして von Frey テストを採用したと回答した。また炎症性のタンパクなどの評価は行わなかったのか質問があり、本研究ではタンパクについては評価して

おらず今後検討したいと回答した。また LiESWT が何を契機に使われ始めたのか質問があった。申請者は、発見の契機は不明だが他の文献から推察すると、最初は足底腱膜炎などの整形外科領域の疾患に対する LiESWT の効果が確認され、その後勃起不全などの他の疾患に対しても効果を検討されるようになったと予想されると回答した。また LiESWT の副作用と今後の臨床応用について質問があった。臨床では勃起不全や整形外科分野で既に使用されており副作用の報告がなく、正常なラットの膀胱に対して治療を行った際に排尿機能の変化がないことが他の研究で既に確認されているため、副作用が起こる可能性は低いだろうと回答した。今後の臨床応用については、今回検討した間質性膀胱炎の他、糖尿病患者の難治性皮膚潰瘍や狭心症患者などへの使用が予想されると回答した。

最後に主査の神谷温之教授からは、膀胱炎を誘発していない正常なラットに対する LiESWT の影響を評価しなかったか質問した。申請者は、既に当研究室で正常なラットに対して LiESWT を行い排尿の変化がないことを確認したため本研究では検討しなかったが、今後同様の研究を行う際には検討したいと回答した。また膀胱内圧測定の閾値の算出方法について質問し、コンピュータ処理などを行わず目視にて評価したと回答した。また学位論文内のグラフに単位を加えることや、組織写真にスケールバーを加えることなどを指摘した。

この論文は、LPS 誘発間質性膀胱炎モデルラットにおいて LiESWT により抗炎症作用や神経回復作用が惹起され、膀胱周囲の疼痛や排尿機能が改善する可能性を明らかにした点で興味深く、さらに LiESWT を臨床的に使用することで難治性の間質性膀胱炎に対する新たな治療法のひとつとなりうることを示した点で優れた研究である。

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充分な資格を有するものと判定した。