



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬学）
報告番号	甲第1600号
学位記番号	第326号
氏名	山本 清司
授与年月日	平成 29年 3月 31日
学位論文の題名	膀胱上皮における MR-ENaC シグナルに着目した蓄尿症状の病態解明
論文審査担当者	主査： 鈴木 匡 副査： 木村 和哲，肥田 重明，山村 壽男

氏名	やまもと せいじ 山本 清司
学位の種類	博士（薬学）
学位の番号	薬博第 326 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 31 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	膀胱上皮における MR-ENaC シグナルに着目した蓄尿症状の病態解明
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木 匡 (副査) 教授 木村 和哲 ・ 教授 肥田 重明 ・ 准教授 山村 壽男

論文内容の要旨

現代社会においては、人口の著しい高齢化により、蓄尿症状を呈する患者数の増加がみられている。しかし、蓄尿症状に対する薬物治療の選択肢は現状では限られている。また、既存の治療薬に対し、副作用を呈する症例や、治療抵抗性を示す症例がある。そのため、新規治療ターゲットを探索することが必要と考えられる。

膀胱上皮に発現する上皮性ナトリウムチャンネル (ENaC) が膀胱の伸展を感知し、上皮からの ATP 放出を促進させることが報告されている。さらに、蓄尿症状を訴える下部尿路閉塞患者においては、対照患者に比べ、膀胱上皮における ENaC の発現量が多いという報告がある。また、腎臓の遠位ネフロンや遠位結腸などの上皮細胞においては、Mineralocorticoid receptor (MR) が ENaC の発現量の調節に関与していることが知られている。そして、食塩感受性高血圧モデルラットにおいては、腎臓における MR-ENaC 経路の亢進が報告されている。そこで、本研究では、第一章として、Sprague-Dawley (SD) ラットを用い、膀胱における MR-ENaC シグナルの生理的役割の解明を、第二章として、高食塩飼料を負荷することにより蓄尿機能の異常を呈する Dahl salt-sensitive (DS) ラットを用いて MR-ENaC シグナルに着目した病態解明を行った。

第一章では、ラット膀胱上皮には MR が発現しており、ENaC の発現を調節していることと、この MR-ENaC 経路の亢進が蓄尿障害を引き起こすことを明らかにした。そして、第二章では、DS ラットにおいては、正常対照に比べ、高食塩食負荷の条件下で、膀胱上皮における ENaC α サブユニットの発現量が増加していることが蓄尿障害につながっていると考えられ、さらに、MR を阻害することで膀胱における ENaC α サブユニットの発現量が減少することを明らかにした。

本研究により、我々が新規に発見した膀胱上皮における MR が、生活習慣としての過剰な食塩摂取による高血圧をリスク因子とした蓄尿症状に対する新規治療ターゲットの候補として有用である可能性があるという有益な知見が得られた。

論文審査の結果の要旨

申請者は、Mineralocorticoid receptor (MR) -上皮性ナトリウムチャンネル (ENaC) 経路に着目し蓄尿障害との関連について検討した。申請者は、動物実験から MR-ENaC 経路の亢進が蓄尿障害を惹起すること、高食塩摂取による高血圧を伴った蓄尿障害に MR-ENaC 経路が関与する可能性があることを明らかにし発表した。

本論文は、蓄尿障害の発症メカニズムを解明する上で重要な知見を有しており、当該分野ならびに医療の発展に十分貢献すると考えられる。よって、論文審査担当者一同は、本論文が博士（薬学）の学位論文に値するものと認めた。