

審査の結果の要旨

氏名 亀井 潤

本研究は、炎症性知覚過敏において重要な役割を果たすと考えられている Transient receptor potential (TRP) M2 および A1 の膀胱における機能を明らかにするため、TRPM2 ノックアウト (KO) マウスおよび TRPA1-KO マウスとそれらに共通するワイルドタイプ (WT) マウスを用いて、その膀胱機能と Lipopolysacchhalide (LPS) を膀胱内注入して膀胱炎を誘発した際の反応性を比較検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 雌雄 TRPM2-KO マウスおよび TRPA1-KO マウスの膀胱機能の phenotype を、24 時間排尿行動測定、除脳・無麻酔下膀胱内圧測定、摘出膀胱等尺性収縮実験を行い評価した。その結果、いずれの KO マウスも雌雄ともに WT マウスと比較して、膀胱機能に顕著な差を認めなかった。
2. 雌性 WT マウスは、LPS 2.0 mg/ml を 1 時間膀胱内に注入することで、注入前と比較して有意に注入後 24-48 時間後に排尿回数が増加し、1 回排尿量が減少していた。また、膀胱痛様行動は、注入後 24 時間後まで有意に増加した。LPS の代わりに生理食塩水を注入した WT マウスでは、これらの変化を認めなかった。また、LPS 注入 24 時間後の膀胱組織において、尿路上皮下層に浸潤した炎症細胞数は、生理食塩水注入 24 時間後の膀胱組織に比べて有意に増加していた。
3. 雌性 TRPM2-KO マウスでは、LPS 2.0 mg/ml を膀胱内注入しても、注入後 24-48 時間後に WT マウスで見られた 1 回排尿量の減少および排尿回数の増加は生じず、膀胱痛様行動に関しても、LPS 注入 24 時間後には WT マウスと比較して有意に低値を示した。また、LPS 注入 24 時間後に施行した除脳・無麻酔下膀胱内圧測定でも、WT マウスと比較して、有意に排尿間隔、1 回排尿量が高値を示した。さらに、LPS 注入 24 時間後の膀胱組織において、TRPM2-KO マウスの膀胱では、尿路上皮下に浸潤する炎症細胞数が WT マウスと比較して有意に低値を示した。
4. 雌性 TRPA1-KO マウスでも、LPS 2.0 mg/ml を膀胱内注入 24-48 時間後に WT マウスで見られた 1 回排尿量の減少および排尿回数の増加は生じなかった。膀胱痛様行動に関しても、早期に改善傾向を示し、LPS 注入 48 時間後には WT マウスと比較して有意に低値であった。LPS 注入 24 時間後に施行した除脳・無麻酔下膀胱内圧測定でも、WT マウスと比較して、有意に排尿間隔、1 回排尿量が高値であった。一方、LPS 注入 24 時間後の膀胱組織の炎症所見は、WT マウスと同程度に認められていた。

以上の結果から、以下のように結論を導いている。

1. TRPM2-KO マウス、TRPA1-KO マウスは雌雄ともに、WT マウスと比較して膀胱機

能に顕著な違いが認められないことから、TRPM2、TRPA1 はいずれも生理的な状態では、膀胱機能に対する役割は限りなく少ないことが示唆された。

2. TRPM2-KO マウスでは、LPS による膀胱の炎症および頻尿、膀胱痛様行動のすべてが軽減していたことから、TRPM2 は、LPS 膀胱内注入による炎症発現・遷延に寄与することで、結果的に炎症性膀胱知覚過敏の発症に関与することが示唆された。
3. TRPA1-KO マウスでは、LPS 膀胱内注入によって膀胱の炎症は同程度に惹起されたにも関わらず、頻尿と膀胱痛様行動は軽減していたことから、TRPA1 は、LPS による炎症反応自体には直接関与せず、炎症に伴う異常知覚の亢進に寄与することで炎症性知覚過敏の発症に関与することが示唆された。

以上、本研究はこれまで解明されていなかった、両チャンネルの炎症性膀胱知覚過敏における役割を明らかにし、ハンナ型間質性膀胱炎をはじめとした炎症性膀胱痛の病態解明および治療標的の探索に多大な貢献をなすことが期待される。したがって、学位の授与に値するものとする。