

氏名（本籍）	もりなか ひろふみ 森中 啓文 （大阪府）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 725 号
学位授与日付	令和 5 年 3 月 9 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Pathophysiological analysis of detrusor overactivity following partial bladder outlet obstruction
審査委員	教授 本郷 淳司 教授 松田 純子 教授 中田 昌男

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

今回の学位論文 Pathophysiological analysis of detrusor overactivity following partial bladder outlet obstruction, *Kawasaki Medical Journal* 48, 2022 掲載予定の中で著者らは下部尿路狭窄による膀胱虚血によって過剰産生される酸化ストレスと炎症性変化の関連性について、酸化ストレスが過剰される前段階において炎症性変化が先行して重要な働きをしているとの研究仮説をたて、下部尿路閉塞モデルマウスを用いて両者の継時的変化と関連性を検討した。下部尿路閉塞モデルでは早期から最大排尿筋圧上昇と 5 週目から膀胱容積の増加を認め、3, 5 週で排尿筋過活動と組織学的な炎症細胞浸潤と線維化が認められた。膀胱組織の線維化は 5 週で筋層まで進行した。虚血マーカーの HIF-1 α は血清値、免疫組織染色でも早期から有意な上昇を示した。酸化ストレスマーカーでは 1 週から ROS、3 週から 8-OHdG の有意な上昇を示した。炎症性サイトカインのプロテオーム解析では 1 週から CSF-family、3 週以降ではその他のサイトカインの有意な上昇を認め、組織学的にもリンパ球、単球、マクロファージ由来の炎症性変化を認めた。

本研究の結果では尿路狭窄初期から CSF-family と ROS の有意な上昇が認められ、炎症が酸化ストレスに先行するとの研究仮説とは異なり、同時に進行している結果となった。

本研究内容は既に *Kawasaki Medical Journal* に受諾されているが、今後下部尿路狭窄に起因する膀胱壁の虚血性変化により如何に炎症性変化や酸化ストレスが膀胱壁の線維化、そして過活動性変化形成に関与しているかの更なるメカニズム解析が望まれる。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

初回審査の際には、研究前に判明していた事象、それを踏まえての疑問、実験仮説とそれを実証するための実験方法、結果とその考察と言う研究の筋道が不明瞭であり、また主論文内容の発表も不十分であった。また中間検討会で指摘された事項も含めた様々な質問に対しての回答も不十分であったため追加審査となった。

追加審査では論文内容の適切な紹介と今回得られた結果とその意義、今後の研究の方向性に関して適切な発表と質問に対する答弁が行われた。

今後の本研究の方向性としては下部尿路狭窄に伴う虚血性変化、酸化ストレス、炎症、線維化、過活動性変化などに関して、単発の検討の寄せ集めではなく、それぞれの分子生物学的な機序を考えた関連性の推論と実験による実証を継続することにより、下部尿路閉塞と排尿筋過活動の真の病態解明と治療法の開発を目指していただきたい。