



Preventive effect of hydrogen water on the development of bladder dysfunction in a rat model of bladder outlet obstruction

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-01-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 宮崎, 希 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000150

論文内容要旨

氏名	みやざき のぞむ 宮崎 希
学位論文題名	Preventive effect of hydrogen water on the development of bladder dysfunction in a rat model of bladder outlet obstruction
目的・背景 男性の前立腺肥大症における下部尿路閉塞 (BOO) は排尿筋過活動 (DO) や過活動膀胱 (OAB) の発症要因の一つと考えられている。BOO が DO や OAB を引き起こす機序は、慢性的な膀胱虚血による酸化ストレスの増加が関与していることが指摘されている。そのため、DO や OAB の予防薬や治療薬の候補として抗酸化物質が注目されている。近年、分子状水素 (H_2) が抗酸化物質として注目を集め、アルツハイマー、心筋梗塞、メタボリックシンドロームなど多くの病態で研究が盛んになっている。抗酸化物質としての H_2 は特徴的な性質を備えている。生理的役割を持つ他の活性酸素種などには反応せず、強力な酸化作用を持つヒドロキシルラジカルやパーオキシナイトライトを選択的に減少させる。細胞膜を容易に通過し核まで拡散することができる。現在までに副作用は報告されていない。これらの特徴はこれまでに報告されている他の抗酸化物質にはない性質である。そこで、本研究ではラットを用いて BOO に伴う膀胱機能障害の発生において H_2 を溶かした水素水の飲用による予防効果を検討した。 方法 水素水 (HW: 0.7 mM) は水素水製造装置を使用して、圧力下 (0.4 MPa) で水素ガスを水道水に溶解込ませることで作製した。7 週齢の雄性 SD ラットを通常水 (OW)、水素水飼育群に分け飼育し、1 週間後、通常水群は偽手術を施した Sham 群と閉塞手術を施した BOO+OW 群に分け、水素水群は閉塞手術を施し BOO+HW 群とした。手術後 4 週間まで通常水および水素水飼育を継続し、4 週目において、酸化ストレスマーカーとして尿中および膀胱組織中の 8-OHdG と膀胱組織中 MDA を測定、膀胱過活動のバイオマーカーとして膀胱組織中の NGF 測定、覚醒下非拘束膀胱内圧測定、オルガンバスによる膀胱平滑筋の収縮反応性測定、組織学的検討として膀胱組織のマッソントリクローム染色を行った。 結果 膀胱重量は BOO+OW 群、BOO+HW 群ともに Sham 群に比べ有意に増加しており、2 群間に有意差はなかった。BOO+OW 群で有意に増加した各酸化ストレスマーカーレベルは BOO+HW 群で有意に減少した。同様に膀胱組織中の NGF レベルも有意に減少した。膀胱内圧測定において、BOO+OW 群で特徴的であった排尿間隔の短縮および一回排尿量の減少が BOO+HW 群ではそれぞれ有意に排尿間隔が延長し一回排尿量の増加がみられた。経壁電気刺激、カルバコール、80 mM KCl に対する膀胱平滑筋の収縮反応性は、BOO+OW 群では Sham 群に比べ有意な減少がみられ、BOO+HW 群ではそれらの減少が有意に軽減された。 結論 これらの結果は、水素水が膀胱における酸化ストレスを減少させることで BOO に伴う膀胱機能障害を軽減させたことを示唆している。したがって、前立腺肥大症による膀胱機能障害などの男性の下部尿路症状の予防薬や治療薬として水素水が有用である可能性や酸化ストレスが関連する他の泌尿器系の疾患についても水素水が有用である可能性も示唆している。	

学位論文審査結果報告書

平成 28 年 2 月 17 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏 名 宮崎 希

学位論文題名 尿道閉塞モデルラットにおける膀胱機能障害の発生に対する水素水の予防効果

男性の下部尿路閉塞（BOO）に伴う過活動膀胱や排尿筋過活動の発症機序として、最近慢性膀胱虚血による酸化ストレスが関与していることが報告されている。このことに着目して、抗酸化物質による過活動膀胱や排尿筋過活動の予防薬や治療薬への応用の可能性を探る基礎的研究として、BOO ラットモデルを作成し、水素水の膀胱過活動に対する予防効果を検討した研究である。膀胱重量は、本モデルで有意に増加していたが、水素水投与の有無によって有意な変化は認めなかった。本モデルに水素水を投与することにより、本モデルにおいて増加する尿中および膀胱組織中の各種酸化ストレスマーカー、膀胱過活動のバイオマーカーである神経成長因子(NGF)が有意に減少した。また、膀胱内圧測定により、本モデルにおいて認められる排尿間隔の短縮や一回排尿量の減少は改善された。本モデルで認められる経壁電気刺激、カルバコール、KCl に対する膀胱平滑筋の収縮反応の減少は、水素水投与により軽減された。これらの結果により、水素水が膀胱における酸化ストレスを軽減させることにより、BOO に伴う膀胱過活動を軽減されることを明らかにした。従って、水素水が、前立腺肥大症など BOO に伴う過活動膀胱や排尿筋過活動の新規予防薬や治療薬として将来臨床応用できる可能性を提案している。

水素水の安定性や濃度調整、水素水効果のメカニズムの解明など、解決すべき課題はあるものの、過活動膀胱の新しい予防薬や治療薬の可能性として将来の臨床応用が期待できる内容であった。

申請者から提出された「学位論文」および平成 28 年 2 月 9 日に行われた学位論文審査会での口頭発表について、3 名の審査委員にて総合的に検討を行なったとこ

ろ、申請者の論文は学位を授与するに値すると判定したので報告する。

論文審査委員

主査 小島祥敬

副査 石川和信

副査 勝田新一郎