

氏 名	稲村 広子
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博甲第 8693 号
学位授与年月	平成 30年 3月 23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学位論文題目	ラットにおける加齢に伴う腹圧性尿失禁（Stress urinary incontinence; SUI）の発生とその科学的背景に関する考察-SUI 病態モデルとしての可能性検討-
主 査	筑波大学教授 Doctor of Public Health 我妻 ゆき子
副 査	筑波大学教授 博士（医学） 濱田 洋実
副 査	筑波大学連携教授 理学博士 石井 俊輔
副 査	筑波大学教授 博士（看護学） 岡山 久代

論文の内容の要旨

稲村広子氏の博士学位論文は、老齢ラットの尿道機能及び尿道組織について検討し、腹圧性尿失禁の病態において、ヒトへの外挿性を有する老齢ラットの動物モデルの可能性を考察したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

腹圧性尿失禁（stress urinary incontinence ; SUI）とは、重い物を持ち上げる動作時や、くしゃみ、咳など急激な腹圧の上昇時に起こる不随意的尿の漏れを認める疾患である。SUI は、成人女性の 3 人に 1 人が罹患しており、その原因としては妊娠、出産や加齢などが挙げられ、生活の質を著しく低下させる疾患の一つとなっている。そこで、著者は SUI の原因の一つとして挙げられる加齢に着目し、ヒト尿道において認められる加齢に伴う形態及び機能の変化が老齢ラットにおいて捉えることが可能か、また老齢ラットがヒトへの外挿性を有する動物モデルになり得るかを検討することを目的に、老齢ラットの尿道機能及び尿道組織における各種検討ならびに考察を行っている。

（方法）

著者は雌性 SD バージンラット（3, 12, 21, 24, 28 ヶ月齢）を用いて、尿道機能の評価指標の一つである尿漏出時圧（leak point pressure ; LPP）の測定をし、3 ヶ月齢を若齢ラットとして、尿漏出時圧の顕著な変化が認められた 24 ヶ月齢を老齢ラットとして試験に供している。まず、外尿道括約筋（external urethral sphincter; EUS）の機能の評価するため、陰部神経刺激誘発尿道内圧上昇作用を検討している。次に、尿道平滑筋の機能の評価するため、灌流法による尿道内圧測定系を用いて、フェニレフリンによる尿道内圧上昇作用を検討している。さらに、組織学的な変化を検討するため、ヘマトキシリン・エオシン染色、マッソン・トリクローム染色、並びに抗 myosin heavy chain 抗体及び抗 laminin 抗体による蛍光免疫二重染色を行っている。そして最後に、雌性 SD 老齢ラットを用いて、神経刺激依存的な EUS 収縮を増強する SUI 治療薬である duloxetine の尿漏出時圧に対する作用を検討している。

(結果)

著者は尿漏出時圧 (LPP) 測定によって、老齢ラットの尿漏出時圧は若齢ラットの尿漏出時圧より顕著に低下していることを明らかにしている。尿道を構成する EUS 並びに尿道平滑筋組織のそれぞれの機能を検討し、EUS の収縮能については、老齢ラットの陰部神経電気刺激誘発尿道内圧上昇反応が若齢ラットのそれと比較して有意に低下したことを示した。しかし、尿道平滑筋の収縮能に関しては、若齢及び老齢ラットの間に有意な差はなかった。また尿道の病理組織学的な検討においては、若齢ラットと比較して老齢ラットの尿道の EUS 筋層内の結合組織が増加していたが、尿道平滑筋層においては両群の差はなかった。しかし、老齢ラットの尿道の EUS 筋繊維数は減少し、その筋繊維径が増大することが示された。著者はこれら尿道機能並びに組織学的な変化が認められた老齢ラットを用いて、尿漏出時圧に対する duloxetine の作用を検討したところ、老齢ラットの尿漏出時圧は、duloxetine の用量に応じた上昇をすることが明らかになったとしている。

(考察)

著者は本研究から、SUI を発症する原因の一つとして考えられる加齢というリスクファクターに基づく、ラット尿道における機能及び組織学的変化を捉えることに成功した。本研究において注目すべき重要なことは、これまで報告されていなかった加齢に伴う EUS 筋繊維数の減少をラットにおいても検証できたことである。これらの所見はヒトで認められている現象の一部に類似していることから、老齢ラットはヒトで SUI を発症する病因に基づいた SUI のモデル動物として有用と著者は考えている。また、duloxetine が老齢ラットの尿漏出時圧を上昇させたことから、老齢ラットの尿道機能は、EUS 筋繊維数減少という組織学的な変化を伴って低下した EUS の収縮力を増強することで尿漏出時圧改善につながることを示されたとしている。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究によって、ラットにおける加齢に伴う尿道機能並びに組織学的な変化は、ヒトのそれと類似しており、老齢ラットの尿道機能が薬剤反応性を有することも明らかになった。老齢ラットが腹圧性尿失禁の治療薬開発において、臨床予見性のあるモデル動物になり得ることが示され、この分野での応用が期待される。

平成 30 年 1 月 12 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。