

甲 第 号

後藤 大輔 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	後藤 大輔
論文審査担当者	委員長	教 授	吉 栖 正典
	委 員	教 授	斎藤 能彦
	委 員	教 授	藤本 清秀
	(指導教員)		

主論文

Tadalafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, improves bladder blood supply and restores the initial phase of lower urinary tract dysfunction in diabetic rats

PDE5 阻害薬であるタダラフィルは糖尿病ラットの膀胱血流を改善し、初期段階に低下する下部尿路機能を回復する

Daisuke Gotoh, Kazumasa Torimoto, Yoshihiro Tatsumi, Shunta Hori, Atsushi Yamada, Makito Miyake, Yosuke Morizawa, Katsuya Aoki, Nobumichi Tanaka, Akihide Hirayama, Kiyohide Fujimoto
Neurourology and Urodynamics

2017年8月7日 [Epub ahead of print]

DOI: 10.1002/nau.23372.

論文審査の要旨

膀胱血流障害は、膀胱機能障害の様々な病態の要因となる。PDE5 阻害薬であるタダラフィル (Td) は、cGMP 濃度上昇により血管を拡張させることで、下部尿路組織での血流および酸素供給の増加をもたらす。今回、本研究で慢性膀胱虚血モデルの糖尿病ラットを作製し、Td が下部尿路機能と膀胱組織に及ぼす影響を検討した。雌の SD ラットを用い、糖尿病はストレプトゾトシン (STZ) 65 mg/kg を単回腹腔内投与して作製した。Td 投与群では Td (2 mg/kg/日) を膀胱内圧測定 (CMG) 前に 7 日間経口投与した。覚醒拘束下で正常群、糖尿病群 (STZ 投与後 7 週)、糖尿病+Td 群 (STZ 投与後 6 週より Td 投与) に分けて CMG を行った。さらにレーザー血流画像装置を用いて膀胱血流量を計測したあと、膀胱を摘出して HIF-1 α および 8-OHdG について免疫組織染色を行った。結果は、糖尿病群では正常群と比べて、排尿間隔は長く、1 回排尿量および残尿量は多かった。一方、糖尿病+Td 群では、排尿間隔は正常群と同等であった。糖尿病+Td 群では、糖尿病群と比べて排尿開始圧が低かった。HIF-1 α および 8-OHdG は糖尿病群で膀胱尿路上皮において強陽性であったが、糖尿病+Td 群および正常群では陰性であった。また、膀胱血流量は糖尿病群で正常群より少なかったが、糖尿病+Td 群では正常群と同等であった。以上の結果から、Td は糖尿病ラットの膀胱血流を改善し、初期段階に低下する下部尿路 (膀胱および尿道) 機能を回復すると結論づけられた。本研究は Td が糖尿病初期段階に低下する下部尿路障害を改善する可能性を示唆する有意義な研究と評価される。

参 考 論 文

1. Collagen type IV alpha 1 (COL4A1) and collagen type XIII alpha 1 (COL13A1) produced in cancer cells promote tumor budding at the invasion front in human urothelial carcinoma of the bladder.

Miyake M, Hori S, Morizawa Y, Tatsumi Y, Toritsuka M, Ohnishi S, Shimada K, Furuya H, Khadka VS, Deng Y, Ohnishi K, Iida K, Gotoh D, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Tanaka N, Konishi N, Fujimoto K.

Oncotarget. 8(22):36099-36114. 2017

2. Clinical impact of postoperative loss in psoas major muscle and nutrition index after radical cystectomy for patients with urothelial carcinoma of the bladder.

Miyake M, Morizawa Y, Hori S, Marugami N, Shimada K, Gotoh D, Tatsumi Y, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Tanaka N, Fujimoto K.

BMC Cancer. 17(1):237_, 2017

3. Linkage of lower urinary tract symptoms to sleep quality in elderly men with nocturia: a community-based study using home-measured electroencephalogram data.

Matsushita C, Torimoto K, Gotoh D, Morizawa Y, Kiba K, Shinohara M, Hirayama A, Kurumatani N, Fujimoto K.

The Journal of Urology. 197(1):204-209, 2017

4. Clinical efficacy and safety of mirabegron and imidafenacin in women with overactive bladder: A randomized crossover study (the MICRO study).

Torimoto K, Matsushita C, Yamada A, Gotoh D, Matsumoto Y, Hosokawa Y, Miyake M, Aoki K, Hirayama A, Tanaka N, Fujimoto K.
Neurourology and Urodynamics. 36(4):1097-1103, 2016

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに泌尿器機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 29 年 11 月 14 日

学位審査委員長

情報伝達薬理学

教 授 吉 栖 正 典

学位審査委員

循環器・腎臓病態制御医

学

教 授 斎 藤 能 彦

学位審査委員（指導教員）

泌尿器機能制御医学

教 授 藤 本 清 秀