

氏名	藤田 治
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3450 号
学位授与の日付	平成19年6月30日
学位授与の要件	医学研究科外科系泌尿器科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Involvement of STAT3 in Bladder Smooth Muscle Hypertrophy Following Bladder Outlet Obstruction
(下部尿路閉塞に伴う膀胱平滑筋肥大におけるSTAT3の関与について)

論文審査委員 教授 松川 昭博 教授 成瀬 恵治 准教授 富澤 一仁

学位論文内容の要旨

前立腺肥大症などの下部尿路閉塞（以下BOO）において、膀胱平滑筋が代償的に肥大することは知られているが、そのメカニズムについては明らかでない。今回我々は signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) に着目し、BOOによる膀胱平滑筋肥大におけるSTAT3の関与について、BOOモデルラットおよび膀胱平滑筋初代培養細胞を用いて検討した。BOOモデルでは手術1週後に膀胱重量の増大ならびに膀胱平滑筋の肥大が認められた。BOO群、偽手術群それぞれ1週後の膀胱平滑筋より抽出した蛋白を用いて、抗体アレイによりBOOにおいて発現の変化している蛋白の網羅的検索 profiling を行った。BOO群では、389種の蛋白のうち転写因子、細胞周期制御因子、アポトーシス関連蛋白など64種の蛋白が増加しており、そのうちSTAT3、bFGF、NF- κ B、 α -smooth muscle actinの増加ならびに活性型であるリン酸化STAT3、NF- κ B p65の増加をウエスタンブロッティング法で確認した。膀胱平滑筋初代培養細胞に、120%の伸長で周期的な機械的伸展刺激（1 Hz）を加えたところ、STAT3の3時間をピークとする発現誘導ならびに α -smooth muscle actinの漸増が認められた。また免疫組織学的には、24時間の機械的伸展刺激を加えた膀胱平滑筋細胞では α -smooth muscle actinの増加が認められたが、STAT3に対する small interfering RNA (siRNA)を導入するRNA干渉法でSTAT3の発現を抑制しておくこと、伸展刺激による α -smooth muscle actinの発現増加が有意に抑制された。以上の結果より、STAT3はBOOによる膀胱平滑筋肥大において重要な役割を果たしていると考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究は、前立腺肥大症などの下部尿路閉塞において膀胱平滑筋が代償的に肥大するメカニズムを検討したものである。まず、カテーテル留置下にラット膀胱頸部を結紮し、実験的尿路部分閉塞モデルを作製した。この処置により、術後1週で膀胱重量の増大および膀胱平滑筋の肥大を確認した。このとき、手術群の膀胱平滑筋より抽出したタンパクから抗体アレイによる発現タンパクの網羅的解析を行い、手術群では偽手術群に較べて389種の転写因子、細胞周期制御因子、アポトーシス関連因子が増加することを見いだした。このうち、STAT3、リン酸化STAT3、bFGF、NF- κ B、aSMAのタンパク発現増加をウエスタンブロッティングにより確認した。次に、膀胱平滑筋初代培養細胞に機械的伸展刺激を加えた際のSTAT3とaSMAの発現を検討した。その結果、伸展刺激により平滑筋細胞でのSTAT3とaSMAの発現増加がおり、STAT3発現をsiRNA導入により抑制するとaSMAの発現が有意に抑制されることを示した。以上から、STAT3は尿路閉塞時の膀胱平滑筋肥大に重要な役割を果たすことを明らかにした。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。