

論文内容の要旨

氏名	岩本 崇史
Reduced salt intake partially restores the circadian rhythm of bladder clock genes in Dahl salt-sensitive rats	
(和訳) 食塩過剰摂取により生じた膀胱時計遺伝子リズムの乱れは減塩により回復する	

論文内容の要旨

【背景と目的】 夜間頻尿の約 80%は、夜間多尿が一因とされる。時計遺伝子と下部尿路症状は関連するため、夜間多尿が膀胱時計遺伝子リズムの乱れを誘発し下部尿路症状を増悪させる可能性がある。今回我々は、Dahl 食塩感受性ラットを用いて、高食塩負荷によって生じる多尿状態ならびに減塩による尿量が減少した状態における膀胱時計遺伝子および膀胱伸展調節遺伝子の発現量ならびに日内変動の変化を検討した。

【対象と方法】 6 週齢の Dahl 食塩感受性ラットを用いた。High salt (HS) 群 (n=6) に 4% 高食塩食、Normal salt (NS) 群 (n=6) に通常食を 5 週間与えた。Salt-load interruption (SI) 群 (n=6) には 4% 高食塩食を 5 週間、その後通常食を 6 週間与えた。2 週毎に 24 時間代謝ケージ内で飼育し、水分摂取量、尿量、排尿回数、1 回排尿量、血圧を測定した。さらに、上記とは別に HS 群、NS 群、SI 群 (各 n=36) を準備し、4 時間毎に膀胱を摘出し、qRT-PCR で膀胱に発現する時計遺伝子 (Bmal1, Clock, Per2, Cry2) および伸展調節遺伝子 (TRPV1, TRPV4, Piezo1, VNUT) の mRNA 量を測定した。

【結果】 24 時間飲水量は、HS 群で NS 群より多く、SI 群では NS 群と同程度まで減少した (HS 群: 58.6 [50.9, 62.7] mL, NS 群: 30.4 [23.6, 38.7] mL, SI 群: 21.3 [19.3, 26.8] mL)。睡眠期尿量も同様の傾向であった (HS 群: 12.4 [9.32, 15.4] mL, NS 群: 5.83 [4.63, 7.10] mL, SI 群: 3.84 [3.32, 5.02] mL)。高食塩食を通常食に変更したことで、水分摂取量や尿量、1 回排尿量は通常食群と同等まで減少することが示された。

膀胱時計遺伝子 mRNA の発現量および日内変動の変化は、HS 群で NS 群より少なかったが、SI 群では NS 群と同程度であった。重回帰分析により、膀胱時計遺伝子の発現量は尿量とは独立して時刻と食塩負荷の影響を受けることが示された。膀胱伸展調節遺伝子 mRNA の発現量は、HS 群では NS 群や SI 群に比べ低かった。重回帰分析により、膀胱伸展調節遺伝子の発現量は 1 回排尿量や時刻、食塩負荷とは独立して膀胱時計遺伝子の影響を受けることが示された。

【結語】 Dahl 食塩感受性ラットでは、食塩負荷により膀胱時計遺伝子の発現や日内変動が抑制されたが、減塩により膀胱時計遺伝子の発現および日内変動は回復した。これらの変化は、食塩負荷の大きさに伴う尿量変化の影響を受けなかった。食塩負荷は、尿量増加のみならず膀胱その他の臓器の概日リズム不全を引き起こし、夜間頻尿を増悪させる可能性がある。