

平成 29 年度若手研究者表彰奨学金 受賞記念講演要旨

時計遺伝子異常に伴う尿意知覚の概日リズム障害と夜間頻尿の関係

井原 達矢

山梨大学医学部 泌尿器科

【背景】時計遺伝子は生体内のほぼ全ての細胞に発現し、遺伝子転写を制御する事により生体内の概日リズムを作り出す。時計遺伝子異常による概日リズム障害は、生活習慣病など様々な疾患の原因になっている。尿路でも時計遺伝子の存在は報告され、腎での尿産生リズム・膀胱での蓄尿量変化といった機能を制御していると考えられている。

膀胱上皮は主に外界からのバリアー機能を担うと考えられているが、その他にも Piezo1, TRPV4 といった伸展刺激受容体や Connexin26, VNUT といった神経伝達物質を放出するチャネル類が発現し、蓄尿による膀胱上皮の伸展刺激を感知し尿意を中枢へ伝達する機械センサーとしての機能を有していることが報告されている。

【目的】膀胱上皮の機械センサーが時計遺伝子による発現制御を受け、これら分子の発現リズムが尿意知覚に概日リズムを生じさせ、時計遺伝子異常による尿意知覚の概日リズム障害が夜間頻尿を生じさせていると仮定し実験を行った。

【方法】時計遺伝子異常を有するマウス（Clock 変異マウス）の排尿パターンを測定した。マウス膀胱上皮細胞に発現する機械センサー類

（Piezo1, TRPV4, Connexin26, VNUT）遺伝子の発現リズムを RT-PCR, western blotting で測定し野生種マウスと Clock 変異マウス間で比較した。クロマチン免疫染色法で機械センサー発現における時計遺伝子の関与を調べた。膀胱上皮培養細胞へ伸展刺激を負荷し、伸展刺激応答の日内変動を Ca^{2+} イメージング法で測定した。

【結果】時計遺伝子異常を有する Clock 変異マウスは夜間頻尿のフェノタイプを呈していた。また、野生種マウスの膀胱上皮細胞に発現する機械センサー遺伝子の発現は時計遺伝子によって制御される概日リズムを呈する一方で、Clock 変異マウスではそのリズムが消失していた。さらに、膀胱上皮培養細胞への伸展刺激後の細胞内 Ca^{2+} 流入量測定で、野生種マウスで認められていた日内変動が Clock 変異マウスは消失していた。

【結論】尿意知覚には時計遺伝子によって制御される概日リズムが存在し、時計遺伝子異常は尿意知覚の概日リズムを破綻させることを証明した。夜間頻尿の原因は未だ不明な点が多いが、時計遺伝子異常により誘発される睡眠時の異常な尿意知覚が夜間頻尿を引き起こす原因の一つである可能性がある。