OP-049 ラット脊髄髄腔内へのセロトニン 2A 受容体拮抗薬投与による膀胱および尿道活動の変化

琉球大学医学部医学科器官病態医科学講座泌尿器科学分野
嘉手川 豪心, 菅谷 公男, 大城 琢磨, 名嘉 榮勝,
西島 さおり, 町田 典子, 宮里 実, 大城 吉則,
斎藤 誠一

【目的】我々はセロトニン (5HT) がラットの脊髄レベルで膀胱知覚を抑制し、下腹神経および陰部神経に促進的に作用する事で蓄尿の維持に働くことを報告してきた。そこで今回は、脊髄レベルにおける 5HT 2A 受容体拮抗薬 (Ketanserin, 以下 KET) 投与の膀胱および尿道活動に及ぼす影響を検討した。【対象と方法】ウレタン麻酔下のメスラットで等容量性膀胱内圧測定と連続尿道内圧測定を行い、5HT、KET、または 5HT+KET を脊髄髄腔内投与 (IT) し、投与前後の膀胱および尿道活動の変化を比較した。【結果】5HT-IT で膀胱収縮が一時的に消失するとともに、膀胱基線圧が上昇し、収縮回復後の最大膀胱収縮圧は低下して、尿道基線圧は上昇した。KET-IT では膀胱および尿道活動に変化はなかった。5HT+KET-IT では膀胱収縮が一時的に消失し、尿道基線圧が低下した。【結論】5HT-IT の効果から 5HT+KET-IT の効果を差し引くと、KET の効果は 5HT-IT による最大膀胱収縮圧低下と膀胱基線圧上昇の遮断であった。最大膀胱収縮圧の低下と膀胱基線圧の上昇は下腹神経切断でも消失することが分かっている。5HT2A 受容体は下腹神経起始核に存在する可能性が考えられる。また 5HT+KET-IT により尿道基線圧が低下したことは、脊髄レベルで 5HT2A 受容体が尿道収縮に促進的に作用していることを示唆する。

OP-050 脳梗塞ラットの排尿筋過活動には COX-1 及び COX-2 が関与する

福井大学医学部泌尿器科学

田中 一平, 秋野 裕信, 棚瀬 和弥, 前川 正信,
長瀬 桂子, 横山 修

【目的】我々はこれまでにシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害活性を有する FYO-750 (COX-1/COX-2 阻害) が脳梗塞 (CI) ラットの排尿筋過活動 (DO) を抑制することを報告した (第 96 回日本泌尿器科学会総会, 2008)。今回、CI ラットにおける COX-1 及び COX-2 阻害剤の単独ならびに併用投与の効果を検討した。【方法】左側中大脳動脈栓塞による CI を作製した SD 種雌性ラットに対し、SC-560 (COX-1 阻害剤) 及び Rofecoxib (COX-2 阻害剤) の 0.03~0.3mg/kg を 1 時間毎に経静脈的に単独累積投与、または、SC-560 及び Rofecoxib の 0.03mg/kg を経静脈的に単独ならびに併用投与して覚醒下で CMG に対する影響を Vehicle (Veh) 投与と比較した。【結果】SC-560 または Rofecoxib の単独累積投与により用量依存性に膀胱容量が増大し、いずれも 0.3mg/kg 投与で Veh 投与群との間で有意性が認められた。なお、膀胱収縮圧、排尿閾値圧及び膀胱収縮時間には影響を与えなかった。更に、単独投与で効果が認められなかった SC-560 及び Rofecoxib の 0.03mg/kg を併用投与した結果、Veh 投与群と比較して有意な膀胱容量の増大がみられた。【結論】CI による DO の抑制には COX-2 の阻害だけでなく COX-1 の阻害も重要である可能性が示唆され、COX-1 及び COX-2 の非選択的阻害薬の有用性が示唆された。

OP-051 脊髄損傷ラットにおける脊髄アドレナリン $\alpha 1$ 受容体遮断薬の排尿抑制効果

琉球大学医学部泌尿器科¹⁾, William Beaumont Hospital²⁾, ピッツバーグ大学泌尿器科³⁾
宮里 実^{1,3)}, 菅谷 公男¹⁾, 西島 さおり¹⁾, 嘉手川 豪心¹⁾,
大城 琢磨¹⁾, 松村 英理¹⁾, 町田 典子¹⁾, 大城 吉則¹⁾,
斎藤 誠一¹⁾, Michael B. Chancellor²⁾, 吉村 直樹³⁾

【目的】アドレナリン $\alpha 1$ 受容体は下部尿路や脳脊髄に存在することが報告されている。そこで、脊髄損傷の有無による $\alpha 1$ 受容体サブタイプ (A、B、D) mRNA の腰脊髄における発現量の変化と、非選択性 $\alpha 1$ 遮断薬 (テラゾシン) の脊髄での排尿反射に対する効果を検討した。【方法】正常雌ラットと、下部胸髄で脊髄損傷を作製して 4 週経過したラット (SCI) を用いて以下の検討を行った。1) 各群のラットで、L6-S1 レベルの腰仙髄を摘出して $\alpha 1A$ 、B、D 受容体 mRNA の半定量を行った。2) SCI 群において、覚醒下連続膀胱内圧測定を行い、テラゾシン (0.001-1 μ g) を L6-S1 レベルの脊髄髄腔内に投与して膀胱機能に及ぼす影響を検討した。【結果】1) SCI 群において、正常ラットと比較して腰仙髄の $\alpha 1A$ 、B、D 受容体サブタイプ mRNA 量がともに増加した。2) テラゾシン投与後、Non-voiding contractions (NVCs) の数が減少したが、NVCs の圧に変化はなかった。テラゾシン投与後膀胱容量は増大傾向を示したが (39%; $p=0.16$)、最大排尿圧、排尿量、残尿量、排尿効率に影響はなかった。【結論】脊髄損傷後の頻尿の一因として、脊髄アドレナリン $\alpha 1$ 受容体の増加が関与していることが示唆された。また、アドレナリン $\alpha 1$ 受容体遮断薬は脊髄レベルで C 線維系の求心路を遮断して頻尿を改善する機序が一部存在することが考えられた。

OP-052 マウス膀胱平滑筋の自発活動制御における K channel の役割

名古屋市西部医療センター城西病院泌尿器科¹⁾, 名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野²⁾, 名古屋市立大学大学院細胞生理学分野³⁾

早瀬 麻沙¹⁾, 橋谷 光³⁾, 窪田 泰江²⁾, 小島 祥敬²⁾,
加藤 誠¹⁾, 佐々木 昌一²⁾, 鈴木 光³⁾, 郡 健二郎²⁾

【目的】膀胱平滑筋の自発活動の変化は、下部尿路症状の成因の一つと考えられる。今回我々は、自発活動電位および細胞内カルシウム (Ca) 動態制御における K channel の役割を in situ で検討した。【方法】マウス膀胱平滑筋 (UBSM) を用い、細胞内電位記録及び蛍光指示薬 (Fluo-4) による細胞内 Ca 動態の観察を行った。【結果】マウス UBSM は、自発活動電位 (SAPs) を 1-10 回/分程度発生した。Charybdotoxin (CTX, 0.1 μ M: BK&IK channel blocker) 及び Iberiotoxin (IbTX, 0.1 μ M: BK channel blocker) は SAPs の振幅と持続時間を増加させたが、後過分極 (AHP) を抑制しなかった。TEA (10mM: Kv channel blocker) 追加投与は振幅をさらに増加させ、AHP を消失させた。TEA 単独でも同様であったが、Stromatoxin (0.1 μ M, Kv2.1 channel blocker) は無効であった。Apamin (0.1 μ M: SK channel blocker) は SAPs を群発化させたが、波形は変化させなかった。マウス UBSM は自発細胞内 Ca 濃度上昇を発生していたが細胞間 Ca 伝播は見られず、個々の UBSM の Ca 濃度上昇に同期性はなかった。自発濃度上昇の振幅は CTX 及び IbTX で増加し、TEA によりさらに増大した。【結論】マウス UBSM の SAPs の再分極相には BK 及び TEA-sensitive Kv channel が関与し、AHP は Kv channel 開口により形成され、SK channel は活動電位の群発化を抑制していると考えられた。