O-121 ラット膀胱の虚血下における排尿機能と神経成長因子

秋田大学¹⁾・信州大学²⁾

石田俊哉¹⁾・西沢 理²⁾・小友 良¹⁾・下田直威¹⁾・佐藤一成¹⁾・加藤哲郎¹⁾

【目的】神経成長因子(NGF)は膀胱でも産生されることは確認されているが、膀胱機能に及ぼす影響は解明されていない。そこでラットの虚血膀胱をモデルとして、虚血下における膀胱NGFの変化を膀胱機能、組織変化と共に経時的に測定し、NGFの作用を明らかにすることを目的とした。【対象】8から12週のWistar系雌ラットを正常群、虚血膀胱群、シャム手術群の3群に分けて、さらに虚血群は虚血直後、1日、1週、2週、4週と経時的に検討した。【方法】両側内腸骨動脈を結紮し虚血膀胱モデルを作成後、膀胱内にカテーテルを挿入し膀胱機能を測定すると共に、膀胱を摘出し、その組織形態とELISA法による膀胱NGFの定量を行った。【結果】虚血直後から1週後にかけて膀胱NGFの一過性の増加と共に、膀胱は過敏状態、過反射性状態となった。膀胱機能、膀胱組織の著明な障害性変化は虚血2週後から回復傾向を示し、4週後にはほぼ正常にまで復した。【結論】NGFは求心性知覚神経を即効性に活性化作用を持つ可能性が示唆された。

O-123 ラット膀胱炎モデルにおける Low-affinity NGF receptor, p75に関する免疫組織化学的研究

公立高島総合¹⁾・ブリティッシュコロニア大²⁾・

滋賀医大第一解剖³⁾・滋賀医大⁴⁾

若林賢彦¹⁾・Yin Nam Kwok²⁾・前田敏博³⁾・友吉唯夫⁴⁾

【目的】近年、炎症部位で神経成長因子(nerve growth factor, NGF)の産生が増加し、炎症時における痛覚過敏にNGFが重要な役割を果たしていることが明らかにされた。膀胱炎においても膀胱でNGFの産生が増加し、膀胱炎におけるdetrusor hyperreflexiaにNGFが関与していることが報告されている。今回、ラット膀胱炎モデルを用いてNGFのreceptorの一つであるLow-affinity NGF receptor (p75)の分布およびその変化について検討した。【方法】ラット(250-300g)にcyclophosphamide (CYP, 150mg/kg)を腹腔内投与し膀胱炎を起こさせ、経時的に膀胱を摘出した。抗ラットp75抗体を用い免疫染色し、光顕および電顕で観察した。【結果】1.CYP投与後1日より膀胱の浮腫が観察され、炎症所見は、投与後2および3日に最も強く認められた。投与後約2週間ではほぼ正常に回復していた。2.正常ラット膀胱では、筋層において太い神経束が弱陽性を示す以外、p75陽性線維は少なかった。投与後2および3日にp75陽性線維は筋層で顕著に増加した。その後、p75陽性線維は減少し、投与後30日には正常のパターンにもどっていた。電顕を用い、CYP投与後3日の膀胱を観察すると、p75免疫反応産物はシュワン細胞の細胞膜およびこの細胞膜と神経軸索との間隙にみられた。p75陽性シュワン細胞は、変性を伴う神経線維も含んでいた。【考察】ラット膀胱炎における膀胱筋層でのp75陽性線維の増加は、炎症時に産生の増加するNGFの引き起こすdetrusor hyperreflexiaに関与していることを示唆している。

O-122 腎盂尿管のp75免疫陽性神経の伸展標本による形態学的検討

竹田綜合病院¹⁾・新潟大学²⁾

玉本信¹⁾・斎藤稔¹⁾・赤池康¹⁾・小島原将保¹⁾・五十嵐勇¹⁾・武田正之²⁾

神経栄養因子はニューロンの神経突起の伸展促進、分化誘導などの活性を示すタンパクであり、神経成長因子(NGF)はそのひとつである。神経栄養因子は二種類のレセプターすなわちTrk高親和性受容体(TrkA, TrkB, TrkC)とp75低親和性受容体に結合するが、NGFに結合するのはTrkAとp75であることがわかっている。今回、我々は腎盂尿管におけるTrkAおよびp75陽性神経の形態および分布を詳細に調べるためにラットの腎盂尿管の伸展標本でTrkAおよびp75に対して免疫組織染色を行った。さらに我々は、p75陽性神経とカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)陽性神経の腎盂における分布様式を比較した。p75陽性神経は腎盂および近位尿管に豊富に分布していた。腎盂においてはp75陽性神経は縦横に走行しており格子状のネットワークを形成していた。一方、尿管においては尿管走行に平行に走行していた。この走行形態はCGRP陽性神経のそれに非常によく類似していた。NGF誘導性炎症時にp75がNGFに結合することで疼痛亢進に寄与するとの報告がある。一方、CGRPは知覚神経に存在し、かつカプサイシンなどの刺激により遠心性に放出されて炎症反応を引き起こす。これらの報告を鑑みて、我々の所見はp75陽性神経とCGRP陽性神経が、腎盂尿管の炎症時において機能的に関連を有することを示唆している。他方、TrkA陽性神経は腎盂尿管においては同定されなかった。p75はTrkレセプターなしには機能できないとの報告が多いが、最近、p75が単独で転写因子kappaBを活性化するなどの固有の機能を有するとの報告も散見される。したがって我々の所見はラット腎盂尿管において、p75がNGFに対して単独で反応しているか、もしくはTrkBやTrkCの補助的因子として作用していると考えられた。

O-124 ヒト陰茎におけるNerve growth factor receptorの発現-Nitric oxide synthase 含有神経との分布の比較-

新潟大学

筒井寿基、武田正之、水澤隆樹、波田野彰彦、高橋公太

【目的】Nerve growth factor(NGF)は中枢神経系、末梢神経系において神経の発育、分化、生存維持に必要な神経栄養蛋白である。我々はヒト膀胱、尿道におけるLow-affinity nerve growth factor receptor (LNGFR)の発現を確認したが、ヒト陰茎におけるNGF receptorについての報告はない。今回ヒト陰茎海綿体と周囲の白膜におけるLNGFRの発現を免疫組織学的に明らかにするとともに、陰茎勃起に関与するnitric oxide synthase (NOS)含有神経との局在の相違について比較検討した。【方法】陰茎癌と神経因性膀胱に合併した陰茎腫瘍のため陰茎切断術を受けた2例を対象とした。癌および炎症組織を含まない正常部分より白膜をつけたまま陰茎海綿体を採取し-80℃で凍結保存した。凍結切片を作成し固定した後、LNGFRに対するモノクローナル抗体(CL10012)を用いて免疫組織染色を行った。NOS含有神経の同定にはNOSとほぼ同等と認められるNADPH-diaphoraseによる染色を行った。【結果】LNGFR陽性神経は陰茎海綿体では豊富に、白膜ではまばらに認められた。NADPH陽性神経も陰茎海綿体では豊富に発現していたが、その局在は血管領域ではLNGFR陽性神経とは異なっていた。LNGFR陽性神経は血管周囲に豊富に発現していたのに対し、NADPH陽性神経は血管の中外膜に多く認められた。

【考察】LNGFRの機能はいまだ明確ではないが、勃起機構においては血管平滑筋の弛緩に強く関与するNOS神経とは異なり、LNGFR陽性神経は知覚神経としての役割を担っている可能性が示唆された。