P-141 ラット排尿反射路における脊髄内 5-HT_{1A} 受容体の役割

北海道大学¹⁾・Pittsburgh 大学²⁾

柿崎秀宏¹⁾・小柳知彦¹⁾・W. C. de Groat²⁾

【目的】セロトニン(5-HT)受容体は中枢神経に広く存在し、また多数のサブタイプが存在するため、排尿の神経機構における役割はいまだ不明のところが多い。今回の検討は排尿反射路における脊髄内 5-HT_{1A} 受容体の機能的役割を解明することを目的とした。【方法】ウレタン麻酔ラットを用いて、等容量性膀胱収縮と排尿の求心路および遠心路に対する選択的 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬(WAY100635, 0.3-100 μ g)の脊髄クモ膜下腔内投与の効果を検討した。求心路の検討のため骨盤神経を電気刺激して脳幹部橋背外側被蓋部にて誘発電位を記録し、また遠心路の検討には橋排尿中枢の電気刺激による膀胱収縮を用いた。【結果】腰仙髄レベルへの投与により WAY100635 は容量依存性に等容量性膀胱収縮を抑制したが、他の脊髄レベルのクモ膜下腔投与では無効であった。骨盤神経電気刺激により橋にて記録される誘発電位は WAY100635 により抑制されなかったが、橋排尿中枢の電気刺激による膀胱収縮は容量依存性に抑制された。【結語】選択的 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬は腰仙髄レベルへの投与により排尿遠心路のみを抑制したことから、腰仙髄に存在する 5-HT_{1A} 受容体は排尿遠心路に促進的に作用することが示唆された。

P-143 フェレット膀胱排尿筋における β 3-アドレナリン受容体の存在および機能について

キッセイ薬品工業(株)創薬研究部¹⁾・信州大学泌尿器科²⁾
山崎芳伸¹⁾・武田裕夫¹⁾・赤羽増夫¹⁾・味澤幸義¹⁾・井川靖彦²⁾・西澤 理²⁾

【目的】我々は、哺乳類排尿筋の β -アドレナリン受容体 (β -AR) サブタイプの分布には著しい種差があり、ヒト排尿筋は主として β 3-AR を介して弛緩することを報告した(第 85 回日泌尿総会 1997 年)。今回は、近年実験動物として繁用されているフェレットの膀胱排尿筋について、 β 3-AR の存在および機能を検討した。【方法】1) フェレット膀胱体部より縦走筋方向の標本を作製し、静止時張力に対する β -AR 作働薬の効果、および isoproterenol と β 3-AR 遮断薬との相互作用を検討した。2) pentobarbital 麻酔下のフェレット膀胱内圧に対する β -AR 作働薬の効果を静脈内投与して検討した。【結果】1) β -AR 作働薬は摘出フェレット排尿筋を濃度依存的に弛緩させ、その効力順位は CGP-12177A (β 3-AR 作働薬) > procaterol (β 2-AR 作働薬) = dobutamine (β 1-AR 作働薬) であった。また、SR58894A (β 3-AR 遮断薬) は isoproterenol の排尿筋弛緩作用に対して競合的な拮抗作用を示した。2) isoproterenol (0.1-10 μ g/kg, i.v.) および CGP-12177A (1-10 μ g/kg, i.v.) は共に麻酔下フェレットの膀胱内圧を用量依存的に低下させた。【結論】 β -AR 作働薬によるフェレット排尿筋の弛緩はヒト排尿筋と同様に、主に β 3-AR を介することが明らかとなり、膀胱における β 3-AR の機能を研究するために極めて有用な実験動物であることが示唆された。

P-142 尿道狭窄後のラット膀胱体部におけるムスカリンおよび β -アドレナリン受容体の変化について

花井 慎¹⁾・馬 福海²⁾・東頭 華衣²⁾・鶴飼 洋司郎²⁾・北野 正彦²⁾・木村 喜代史²⁾・橋本 潔³⁾・際本 宏¹⁾・杉山 高秀¹⁾・朴 英哲¹⁾・栗田 孝¹⁾

1) 近畿大学泌尿器科 2) 日本新薬(株)創薬研究本部 3) 富田林

【目的】：下部尿路閉塞にともなう膀胱肥大化の機序を知る目的で、ラットを用い尿道狭窄後の膀胱の病理学的変化とともにムスカリン様アセチルコリン(mACh)受容体および β -アドレナリン(β -Ad)受容体の変化を検討した。【方法】：尿道狭窄は第 27 回国際禁制学会にて我々が報告した方法に従った。狭窄 3 週後に膀胱を摘出し、体部および底部を分離し、各組織のコラーゲン含量を定量した。また、体部組織より得られた膜画分を受容体結合実験に用いた。【結果】：尿道狭窄 3 週間後には膀胱の肥厚が見られ、非狭窄群と比較して、膀胱組織重量は 6.2 倍になった。更に、病理学的観察により線維の減少傾向がみられた。また、非狭窄群と比較して狭窄群では、非コラーゲン部(筋層)の増加が認められた。このようなことから、尿道狭窄による膀胱肥大は筋層由来であると考えられた。結合実験より得られた狭窄群の mACh および β -Ad 受容体の親和性(K_d 値)は 0.17 nM および 0.22 nM で、受容体総数(B_{max} 値)は 180 fmol および 25 fmol/mg protein であった。非狭窄群の mACh および β -Ad 受容体の K_d 値は 0.16 nM および 0.10 nM、B_{max} 値は 167 fmol および 44 fmol/mg protein であった。以上の如く、尿道狭窄 3 週間後に見られた膀胱の肥大は線維化によるものではなく、平滑筋細胞の代償性肥大に基づくことが明らかとなった。

P-144 ラット膀胱ではATP刺激によりcalcium influx factor (CIF) が遊離される

新風会丸山¹⁾・浜松医大²⁾

影山慎二¹⁾・丸山行孝¹⁾・新保 齊²⁾・渡辺哲也²⁾

大田原佳久²⁾・牛山知己²⁾・鈴木和雄²⁾・藤田公生²⁾

【目的】細胞内のカルシウムが枯渇した状態では、細胞内ストアから、細胞外のカルシウムを流入させる伝達物質(calcium influx factor=CIF)が遊離されると考えられている。このCIFは、細胞内カルシウムoscillationおよび筋収縮に関して重要な働きをしめすと考えられている。

【方法】Wistar系雄ラット(12週齢)膀胱をpentobarbital腹腔内注入により摘出し、幅2mm、長さ10mmの膀胱標本を作製。Krebs-Henseleit液(K-H液)を満たしたorgan bath内に0.5gの張力を加えて懸垂固定し、等尺性収縮力を記録した。標本はATPを用いて刺激した。筋切片への細胞外からのカルシウムの流入を防ぐ目的でEGTA(4mM)、細胞内カルシウムストアからのカルシウム動員を防ぐためthapsigargin(10⁻⁸M)を使用した。カルシウム枯渇状態はCa²⁺ free K-H液を作成し使用した。

【結果と考察】EGTAにより対照に比しATP刺激による収縮は小さくなるが、除去により元の収縮の大きさに復帰した。Ca²⁺ freeではATP刺激による収縮はきわめて小さくなった。その後通常のK-H液(Ca²⁺ 2.5mM)に置換すると筋は対照のATP収縮に対し有意に大きな収縮を示した。thapsigarginによってもこの収縮は変わらないため、収縮の増強は細胞外からのカルシウム流入により生じており、ATP刺激により平滑筋からCIFが遊離されていた結果と考えられる。