UP-293 脳梗塞ラットの橋背外側被蓋における COX-1および2の発現と排尿反射亢進について

金沢大学 医学部 泌尿器科¹⁾

四柳 智嗣¹⁾ 横山 修¹⁾ 小松 和人¹⁾ 児玉 浩一¹⁾ 新倉 晋¹⁾
長坂 康弘¹⁾ 平鍋 恵理¹⁾ 並木 幹夫¹⁾

【目的】脳梗塞ラットの排尿反射亢進のメカニズムを明らかにする目的で橋背外側被蓋におけるcyclooxygenase (COX) isoform mRNAの発現について検討した。【方法】SD雌性ラットに、左中人脳動脈を閉塞した群 (CI)、総頸動脈周囲を剥離した群 (SO) を作成。1, 3, 5, 12, 24時間後の橋背外側被蓋からRNA抽出し、cDNA合成後real-time PCRを行って、COX-1, COX-2 mRNA発現の推移を検討した。さらにグルタミン酸NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗薬であるMK-801 (0.1mg/kg) 投与30分後に脳梗塞を作成した群 (MK-CI) のmRNA発現量も測定した。【成績】脳梗塞後1時間より、排尿反射の亢進とともにCOX-2の発現の増加がみられ5時間後まで持続、12時間後には低下していた。COX-1では脳梗塞24時間後まで発現の増加は認めなかった。MK-CIでは排尿反射の亢進は認めず、COX-2の発現はそれぞれの時間で有意に抑制された。【結語】脳梗塞による排尿反射亢進に伴って橋背外側被蓋ではCOX-2の発現が増加していた、この発現はMK-801前投与により抑えられた。脳梗塞ラットの排尿反射亢進においてはNMDA受容体を介した細胞内シグナル伝達、及びそれに引き続くCOX-2の発現が関与していると考えられた。さらにCOX-2 inhibitor投与による効果について検討する予定である。

脳梗塞 COX-2 橋排尿中枢

UP-294 ネコ下部尿路機能に対するタキキニン NK₁ 受容体拮抗薬TAK-637の作用

武田薬品工業(株)創薬研究本部¹⁾

加茂 泉¹⁾ 土居 孝行¹⁾

タキキニンNK₁受容体拮抗薬TAK-637のネコ下部尿路機能に対する作用を検討した。除脳ネコにおいて、TAK-637 (0.1、0.3、1 および3 mg/kg, i.v.) は、排尿効率に有意な影響を及ぼすことなく、膀胱容量を用量に依存して最大94%増加させた。これに対し、oxybutynin (1および3 mg/kg, i.v.) は、膀胱容量をそれぞれ18および35%増加させ、排尿効率を47および45%低下させた。TAK-637 (3 mg/kg, i.v.) は、ウレタン麻酔ネコにおける脳幹 (青斑核近傍) 電気刺激による排尿反射 (膀胱収縮反応および尿道弛緩反応) を抑制せず、橋排尿中枢から下部尿路にいたる排尿反射運動系には作用しないことが示された。以上の結果より、TAK-637のネコ膀胱容量増大作用は、排尿反射の運動系ではなく知覚系に作用し、排尿反射の閾値を上昇させることに起因すると推察された。

TAK-637 膀胱容量 排尿効率

UP-295 Alpha1受容体遮断薬の前立腺、血管における親和性の比較検討

千葉大学 医学部 泌尿器科¹⁾ シェフィールド大学²⁾
獨協大学 越谷病院 泌尿器科³⁾ 千葉大学 神経内科⁴⁾

山西 友典¹⁾ Russ Chess-Williams²⁾ CR Chapple²⁾
安田 耕作³⁾ 榊原 隆次⁴⁾ 内山 智之⁴⁾ 服部 孝道⁴⁾ 伊藤 晴夫¹⁾

【目的】前立腺肥大症の治療薬として、alpha1受容体遮断薬が用いられているが、低血圧などの心血管系副作用が問題となる。今回市販されているalpha1受容体遮断薬 (doxazosin, alfuzosin, terazosin, tamsulosin) における組織選択性を比較検討した。【方法】前立腺組織はTUR-P、腸管動脈は腸管切除をそれぞれ受けた患者から提供してもらった。組織標本を、Krebs液に浸し、30ml のorgan bathに装着し、前立腺はnoradrenalin、血管はphenylephrineの用量収縮曲線を作成した。次に遮断薬存在下での用量収縮曲線を作成し、各遮断薬の親和性を計算した。すべての実験は、corticosterone, cocaine, propranololの存在下で行った。組織選択性は前立腺における親和性 (K_d 値) を血管におけるK_d値で除して計算した。【成績】doxazosinはやや血管に親和性が高く (選択性=0.28)。alfuzosin, terazosinはともに軽度の前立腺選択性 (それぞれ2.51, 2.69倍) がみられた。tamsulosinは前立腺選択性が高く、血管の10倍の親和性がみられた。【結論】doxazosinはやや血管に親和性が高く、tamsulosinは高い前立腺選択性が認められた。

前立腺肥大症 アルファ受容体 in vitro

UP-296 ヒト尿道からの norepinephrine (NE) 放出に及ぼす prejunctional α adrenergic receptors の影響

熊本大学 医学部 泌尿器科¹⁾

瀬下 博志¹⁾ 吉田 正貴¹⁾ 稲留 彰人¹⁾ 米納 誠¹⁾ 宮本 豊¹⁾
村上 滋孝¹⁾ 岩下 仁¹⁾ 宮前 公一¹⁾ 大谷 将之¹⁾ 上田 昭一¹⁾

【目的】尿道のadrenergic nerveからのNEの放出はprejunctional siteに存在する各種レセプターによって調節されていると考えられている。今回我々はヒト尿道平滑筋におけるNE放出量の測定とprejunctional muscarinic receptor、 α_1 及び α_{1A} -adrenoceptorの作用を検討した。【方法】膀胱尿道全摘患者の尿道より平滑筋条片を作製し、臓器用透析 probe をこれに貫通させ筋浴槽内にて経壁電気刺激を行い、microdialysis 法により透析液を回収し、それを高速液体クロマトグラフィーに注入してNE放出量を測定した。また atropine 処理、非処理時、prazosin 及び yohimbine 投与時の影響を 40 Hz 刺激下で観察した。【結果】経壁電気刺激によりNEの放出量は周波数依存性に増加した。40 Hz 刺激下でのNEの放出量は 1 μ M atropine 処理によって変化を認めなかった。1 μ M atropine 存在下での prazosin (10⁻⁸ ~ 10⁻⁶ M) の前投与では収縮反応は最大約65%抑制され、adrenergic nerve からのNEの放出量は control と比べ最大35%と有意に抑制された。Yohimbine (10⁻⁸ ~ 10⁻⁶ M) の前投与ではNEの放出量は有意ではないものの増加傾向を示した。【結論】ヒト尿道平滑筋にて経壁電気刺激によるNEの放出は、prejunctional α_{1A} -adrenoceptor の抑制にて増加し、 α_{1A} -adrenoceptor の抑制にて減少すると思われる。

Norepinephrine Prejunctional site Microdialysis