350(396)

PP-797 Role of protein kinase C in central muscarinic mechanisms regulating voiding in rats

Department of Urology, Kanazawa University School of Medicine¹⁾
 Department of Urology, Fukui Medical University²⁾ Department of Pharmacology, University of Pittsburgh School of Medicine³⁾
 Yasuo Nakamura¹⁾, Yoshiyuki Ishiura¹⁾, Kazuto Komatsu¹⁾
 Mikio Namiki¹⁾, Osamu Yokoyama²⁾, de Groat William C.³⁾
OBJECTIVES: We have evaluated the role of PKC in central muscarinic mechanisms regulating voiding. **METHODS:** Cystometry was performed in conscious rats. Oxotremorine methiodide (OXO-M), a muscarinic agonist was injected intracerebroventricularly (i. c. v.) in a dose (0.1μg/rat). OXO-M was also tested about 20min after i. c. v. injection of chelerythrine chloride (a PKC inhibitor; CC, 2μg/rat). **RESULTS:** OXO-M increased bladder capacity (BC), maximal voiding pressure (MVP) and pressure threshold (PT), but reduced voiding efficiency (VE) and bladder compliance. CC alone did not alter voiding function. After pre-treatment with CC, OXO-M decreased BC, and bladder compliance, increased MVP, but did not change PT or VE. **CONCLUSIONS:** These results indicate that inhibitory and facilitatory muscarinic mechanisms in the brain that control voiding function involve different second messenger systems. Inhibitory mechanisms which are blocked by CC must involve PKC and normally be inactive because CC alone did not alter voiding. Facilitatory muscarinic mechanisms are not mediated by CC-sensitive signalling pathways.

PP-798 ラット不全尿道括約筋に対する塩基性繊維芽細胞成長因子 (bFGF) 投与の効果

東京大学 医学部 泌尿器科学

高橋 悟, 陳 沁, 藤村 哲也, 太田 信隆, 新美 文彩

小串 哲生, 本間 之夫, 北村 唯一

【目的】尿道括約筋の機能回復による新しい腹圧性尿失禁治療法の開発を目的として、ボツリヌス毒素 A 型投与による尿道括約筋不全雌ラットを作成し、ゼラチンゲルに混和させることで徐放化させた塩基性繊維芽細胞成長因子 (basic fibroblast growth factor: 以下、bFGF) を尿道括約筋内に投与し、その効果を組織学的、尿流動態学的に検討した。【方法】雌 Sprague-Dawley ラット (n=18) の尿道括約筋に化学的除神経の目的でボツリヌス毒素 A 型 10U を注入し、尿道括約筋不全ラットの作成した。2 週間後 leak point pressure (LPP) を計測して有意な LPP の低下を確認後、尿道括約筋に bFGF (50,200μg) または生食塩水を混合したゼラチンゲル 200μl 注入し、4 週後に LPP 並びに最大括約筋横断面積を計測した。【成績】LPP は生食塩水注入群 (44.2cmH₂O) に比較して bFGF 注入群では有意に高値であった (50μg 群: 56.9cmH₂O、200 μg 群 62.4cmH₂O)。また摘出尿道の最大括約筋横断面積は、生食塩水注入群に比較して bFGF 注入群で有意な増加を認めた。【結論】徐放化 bFGF の尿道括約筋内注入は不全尿道括約筋の機能回復に有用であると考えられた。

PP-799 ヒト過活動膀胱におけるムスカリンレセプター (M1, M2, M3) および G 蛋白質共役型受容体リン酸化酵素 (GRK2, GRK3, GRK4) の発現量の変化

山梨大学 医学部 泌尿器科学

古谷 泰久, 神家満 学, 座光寺 秀典, 滝花 義男

荒木 勇雄, 田邊 信明, 武田 正之

【目的】ムスカリン受容体 (M) の脱感作は、G 蛋白質共役型受容体リン酸化酵素 (GRK) によるムスカリン受容体のリン酸化によって調節されている。この脱感作機構が膀胱活動性の亢進または減弱に関連している可能性があると考えられる。今回、私たちはヒト膀胱排尿筋における GRK とムスカリン受容体の発現状況を確認し、下部尿路非閉塞膀胱と下部尿路閉塞膀胱とを比較検討した。

【対象と方法】膀胱癌のために膀胱全摘除術を施行した症例 (非閉塞) の膀胱排尿筋および前立腺肥大症に対して開放性手術を施行した症例 (閉塞膀胱) の膀胱排尿筋を対象とした。M1~3 および GRK2~4 の mRNA の発現を RT-PCR 法により定量化した。また、免疫組織化学と Western blotting 法により、それぞれの蛋白質発現の局在と定量化の検討を行なった。【結果】ヒト正常膀胱排尿筋において M2, M3 および GRK2, GRK3 の mRNA の発現を認めた。また、抗 GRK 抗体を用いた Western blotting 法では、正常非閉塞膀胱に比べて閉塞膀胱における GRK2 蛋白質の発現は低値で、GRK3 蛋白質がやや高値であった。

【考察】今回の結果では、閉塞膀胱排尿筋では正常膀胱排尿筋よりも GRK2 の発現が減弱していたことから、脱感作という調節機構の破綻が閉塞による過活動膀胱の発症機序に関連があるかもしれないと考えられた。

PP-800 雌ラット排尿筋機能に及ぼす卵巣摘出の影響について—無麻酔下尿流動態検査での検討—

福島県立医科大学 医学部 泌尿器科学

細井 隆之, 横田 崇, 穴戸 啓一, 鎌田 竜彦, 熊谷 伸

山口 脩

【目的】腹圧性尿失禁は高齢女性ほど増加する。原因は女性ホルモンの低下によって尿道粘膜萎縮が起り、尿道閉塞力の低下や尿道内圧が減少するためと考えられている。一方、加齢に伴って排尿困難を呈する女性も増えるが原因は不明である。最近、卵巣摘出ラット膀胱では、正常雌ラットと比較して myosin 量/膀胱重量比が減少していることが報告された。そこで、卵巣摘出が排尿筋機能に及ぼす影響について、無麻酔下尿流動態検査から検討した。【方法】12 週齢雌 SD ラット 20 匹を用いた。10 匹に卵巣摘出を施行し、術後 4~6 週目に 3.5Fr カテーテルを経腹的に膀胱内に留置し、48 時間後に無麻酔下 PFS を行なった。対象群も同時期に行なった。生食水注入速度 0.1ml/min。尿流率は排尿量を時間で微分して測定した。【結果】体重、膀胱容量、排尿筋圧、最大尿流率、排尿時間を両群で比較した。対象群、摘出群、各々 270±20.0, 274±28.9g, 1.21±0.32, 1.15±0.38ml, 12.19±3.89, 12.85±2.64cmH₂O, 127.7±37.9, 125.3±39.4ml/sec, 10.3±1.0, 9.7±1.3sec であった。【結語】卵巣摘出によって雌ラット排尿動態は変化しなかった。しかし、in vivo での排尿動態は排尿筋ばかりでなく、神経反射も関与するため様々な代償作用が働いている可能性がある。今後、摘出膀胱に対して卵巣摘出後の排尿筋機能を in vitro にて検討する予定である。