除脳ネコの橋排尿中枢に対する化学的刺激の効果に関する研究

秋田大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 土田正義教授)

菅 谷 公 男

THE EFFECTS OF CHEMICAL STIMULATIONS OF THE PONTINE MICTURITION CENTER IN DECEREBRATE CATS

Kimio Sugaya

Department of Urology, Akita University School of Medicine

(Director: Prof. Seigi Tsuchida)

In acute decerebrate cats, the pontine micturition center (PMC) was identified by electrical microstimulation, and then putative chemical transmitter agents such as carbachol, acetylcholine, noradrenaline and enkephalin were microinjected into it. The effects of each agent upon micturition reflex were studied. When the bladder was filled with subcritical volume of physiological saline, carbachol (10 mM or 100 mM, 0.1 μ l) and acetylcholine (100 mM, 0.1 μ l) microinjections into the PMC resulted in micturition. The pattern of changes in bladder pressure and the external urethral sphincter muscle activity was almost identical to those observed during reflex micturition and electrically induced micturition. Upon reflex micturition, carbachol, acetylcholine and noradrenaline microinjections into the PMC resulted in an increase in the maximum bladder pressure and a decrease in bladder capacity, while enkephalin microinjections resulted in a decrease in the maximum bladder pressure and an increase in the bladder capacity. These results indicate that, for the neurons of the PMC, cholinergic inputs act as micturition executing ones, while noradrenergic and enkephalinergic inputs act as micturition modifying ones, exerting facilitatory and inhibitory effects to the PMC, respectively.

要旨: 微小電気刺激で同定した除脳ネコの橋排尿中枢に carbachol, acetylcholine, noradrenaline と enkephalin のそれぞれを微量注入し, 排尿を誘発できるか否か, また反射性排尿に対してどのような効果があるのかの2点について検討した。膀胱充満状態での carbachol 注入例(10mM, 100mM, 各0.1 μ l) と acetylcholine 注入例(100mM, 0.1 μ l)で排尿を誘発できた。これらコリン作動性薬剤による排尿は, 反射性排尿や電気刺激誘発排尿時の膀胱内圧曲線と外尿道括約筋筋電図のそれぞれのパターンと一致した。薬剤注入後に誘発した反射性排尿におよぼす効果としては, コリン作動性薬剤注入例と noradrenaline 注入例では最大膀胱収縮圧は上昇する例が多く, 膀胱容量は減少した。enkephalin 注入例では最大膀胱収縮圧は下降し, 膀胱容量は増加した。これらの成績から, 橋排尿中枢の神経細胞に対して, コリン作動性入力とは排尿実行系入力として, noradrenaline 作動性入力と enkephalin 作動性入力はそれぞれ排尿促進と抑制の修飾系入力として作用する可能性が考えられた。

緒 言

ネコの橋吻側背外側被蓋部には排尿反射中枢が存在する^{1)~6)}。Barrington¹⁾は慢性ネコの脳幹破壊実験から, 両側性に破壊すると尿閉になる部位を発見してこの中枢の存在を示唆した。その後, Wang and Ranson²⁾と Kuru ら³⁾⁴⁾は, Barrington が指摘した部位の電気刺激で膀胱収縮と外尿道括約筋活動の抑制が起こること

を報告している。機能的にこの部位は橋排尿中枢と呼ばれ, Taber⁷⁾の図譜によると上小脳脚の内側に位置する青斑核に相当する。

ネコの青斑核は, 近年 Maeda ら⁸⁾により細胞構築上から, 背側の狭義の青斑核と腹側の青斑核アルファに2分されている。宮田ら⁵⁾、著者ら^{9)~12)}は, 除脳ネコや halothane 麻酔ネコの新しい神経核区分に従った青斑

核アルファに微小電気刺激を加えると排尿が起こることを報告している。しかし、微小電気刺激法では刺激部位の神経細胞体とその部位を通過する神経線維の両方を刺激することになる。そのため、青斑核アルファの電気刺激で誘発する排尿が、神経細胞体と通過線維のどちらの刺激効果なのかを明らかにすることはできなかった。

最近、ネコの脳幹内に神経活性物質を注入して、歩行や姿勢変化を誘発する化学的刺激法^{13)~16)}が開発された。この方法を用いると、特定の薬剤を微量注入することで、その薬剤に対する receptor を持った細胞体のみを活性化または不活性化できる。著者ら¹¹⁾¹²⁾はネコの青斑核アルファに神経標識物質を注入する実験で、青斑核アルファの細胞は脳皮質から仙髄に至る広い範囲から直接入力を受けることを明らかにしている。著者はこの成績を神経細胞体が含有する神経活性物質に関する報告^{17)~20)}と照らし合わせてみたところ、青斑核アルファの細胞は脳脊髄の多くの領域から acetylcholine, noradrenaline や enkephalin を伝達物質とする入力を受けることを推定した。したがって、青斑核アルファの細胞自体が排尿に関与しているのであれば、これらの薬剤を同部位に微量注入すれば排尿反射に何らかの変化が生じるはずである。

そこで本実験では、ネコの橋排尿中枢である青斑核アルファに対し、carbachol, acetylcholine, noradrenaline と enkephalin のそれぞれを微量注入して排尿反射におよぼす効果を解析したところ、興味ある

知見を得たので報告する。

実験方法

実験には2.5~4.5kgのネコ48頭を用いた。Halothane (2%)で吸入麻酔した後、気管カニューレを挿入して気道を確認し、両側内頸動脈を結紮した。次に下腹部を左中切開して膀胱頂部または側壁から2本のカテーテルを膀胱内に挿入し、水注入および残尿量測定路と膀胱内圧測定路とした。外尿道括約筋筋電図は恥骨尾側部の筋層を正中切開し、先端2mmを露出した直径50 μ mの2本の絶縁ステンレス線を尿道固有横紋筋(外尿道括約筋)に刺入して導出記録できるようにし、腹部および恥骨部を閉創した。

図1 実験模式図。

図2 刺激用電極張り合わせガラス管とその刺入部位。LC α , 青斑核アルファ; PoO, 吻側橋網様核。

A. parasagittal plane

B. frontal plane

次に、頭蓋骨を除去して上丘前縁と乳頭体後縁を結ぶ面で脳幹を切断した。除脳後は麻酔を止め、骨性テントを除去し小脳表面を露出した後、頭部、頸椎、腸骨を脳定位固定装置に固定して四足立位とした（図1）。膀胱内圧は statham 社製圧トランスジューサー P50 と三栄測器ポリグラフシステム146を用いて外尿道括約筋筋電図とともに同時記録した。実験中は動物に温熱ランプを照射して保温した。

化学的刺激には acetylcholinesterase 抵抗性で長時間作動性の carbachol (carbamylcholine chloride, Sigma) と acetylcholine (acetylcholine chloride, 半井化学), noradrenaline (Sigma), enkephalin (leucine enkephalin, Sigma) の4剤を用いた。これらの薬剤を pH 7.4 の 0.1M 燐酸緩衝生理食塩水に溶解して、それぞれを 1mM, 10mM, 100mM 濃度の溶液とし、先端直径が約 20 μ m の微小ガラス管に充填した。微小ガラス管には油圧式マニピュレーターを接続して、溶液を微量注入できるようにした。一方、このガラス管にはその先端まで直径 10 μ m の絶縁白金イリジウム線を張り合わせ、刺激電極として用いた（図2）。

(1) 反射性排尿の誘発

刺激実験に先だって、48頭の全例で膀胱内へカテーテルを通じて 37 $^{\circ}$ C の生理食塩水を約 30ml/min の速度で点滴注入し、反射性排尿を誘発した。その際、外尿道口から生理食塩水が排出された時点で膀胱内への注入を止めた。反射性排尿の誘発は 3 回以上行い、膀胱容量と残尿量を測定し、膀胱内圧曲線と外尿道括約筋筋電図を同時記録してコントロールとした。

(2) 橋排尿中枢の同定

48頭の全例で、ガラス管張り合わせ電極を Horsley-Clarke 軸に沿って橋吻側背外側部の青斑核アルファを目標に刺入し、0.25mm 間隔でその部位を電気刺激しながら橋排尿中枢の部位を検索した。他極は側頭筋に置いた。電気刺激は反射性排尿を誘発する膀胱容量の 80% 量の生理食塩水が膀胱内に貯留している膀胱充満状態で行った。刺激には持続 0.2ms、頻度 50Hz、強度 10~50 μ A の矩形波電流を用い、3~5 秒間にわたって通電した。そして、最も弱い刺激 (10~20 μ A) で実際に排尿が誘発される部位を橋排尿中枢と同定した。

(3) 化学的刺激による排尿誘発実験

この実験は 20頭のネコの両側の橋排尿中枢に対して行った。膀胱充満状態で、1側の橋排尿中枢に各薬剤についてそれぞれ 1mM (各 3頭), 10mM (各 3~5

頭), 100mM (各 3~5頭) の濃度溶液 0.1 μ l を 20~30 秒かけて注入し、排尿が誘発できるか否かを観察した。排尿が起こらない場合は、1分後さらに 0.1 μ l を追加注入した。1頭での 2 回目の化学的刺激は、反射性排尿がコントロールの状態に回復したことを確認してから行い、その場合は対側の橋排尿中枢に薬剤を注入した。

(4) 化学的刺激の前後における反射性排尿の誘発実験

この実験は 28頭のネコのそれぞれ 1 側の橋排尿中枢に対して行った。膀胱空虚時に、各薬剤の 100mM 濃度溶液 (各 6頭) 0.2 μ l を 20~30 秒間で橋排尿中枢に注入し、その前後で 5 分間隔に膀胱内へ注水して反射性排尿を誘発した。そして、薬剤注入前後における反射性排尿時の膀胱容量、膀胱内圧と外尿道括約筋筋電図を

図3 反射性排尿、電気刺激誘発排尿と carbachol 誘発排尿における膀胱内圧曲線 (CMG) と外尿道括約筋筋電図 (EMG)。説明本文。

経時的に記録した。また、コントロール実験として溶解液である0.1M 磷酸緩衝生理食塩水0.2 μ lの注入実験も4頭で行った。

(5) 刺激部位の組織学的同定

実験終了後は橋排尿中枢に白金イリジウム線を通じて50 μ A、30秒の直流通電を行い、微小破壊巣を作製した。脳幹を取り出し10%ホルマリンで固定した後、50 μ mの連続凍結横断切片とし、組織学的に微小破壊巣の局在部位を同定した。

結 果

(1) 反射性排尿

コントロールとしての反射性排尿は、図3Aに示すように膀胱収縮時に外尿道括約筋活動が抑制された。このような膀胱尿道協調運動パターンは全例で認められ、また、いずれの例でも残尿はなかった。3回以上の反射性排尿時の膀胱容量、最大膀胱収縮圧、膀胱収縮時間は各個体毎にはほぼ一定していた。しかし、これらのパラメーターは個体間の変動が大きく、膀胱容量は8~38ml、最大膀胱収縮圧は33~80cmH₂O、膀胱収縮時間は15~45秒の幅があった。

(2) 電気刺激誘発排尿

10~20 μ Aの電気刺激で排尿が誘発できた領域は、Horsley-Clarke 軸上 P 2.5~3.0, LR 2.25~2.5, H-2.25~H-2.5の領域であった。また、いずれの例も電気刺激開始から1~1.5秒後に排尿が始まり、残尿はなかった。電気刺激で誘発した排尿時の膀胱内圧曲線と外尿道括約筋筋電図のパターンも、図3Bに示すように同一個体では反射性排尿時のそれぞれのパターンとほぼ一致した。

(3) 化学的刺激による誘発排尿

橋排尿中枢へ carbachol を注入すると、10mM 濃度溶液を注入した5頭中3頭と100mM 濃度溶液注入の5頭の全例で、注入開始から2~40秒後に排尿が誘発できた。これらの例では残尿はなかった。しかし、10mM 濃度溶液を注入した残る2頭と1mM 濃度溶液注入の3頭では排尿は起こらなかった。100mM 濃度溶液の注入で誘発した排尿時の膀胱内圧曲線と外尿道括約筋筋電図を図3Cに示す。図3の各膀胱内圧曲線と外尿道括約筋筋電図は同一個体から記録したが、図3Cの carbachol 誘発排尿時のパターンは、図3Aの反射性

図4 橋排尿中枢への化学的刺激が反射性排尿におよぼす効果。A. carbachol 注入例；B. acetylcholine 注入例；C. noradrenaline 注入例；D. enkephalin 注入例。説明本文。

排尿時と図 3B の電気刺激誘発排尿時の各パターンとほぼ一致した。これらの 3 種類の刺激で誘発した排尿パターンは、他の個体でもほぼ一致した。

3 種類の濃度の acetylcholine (各 3 頭) を注入した例で排尿を誘発したのは、100mM 濃度を注入した 1 例のみであった。この acetylcholine の注入で誘発した排尿は、注入開始から 30 秒後に起こり、残尿はなかった。この排尿時の膀胱内圧曲線と外尿道括約筋筋電図のパターンは反射性排尿時のそれぞれのパターンとほぼ一致した。

noradrenaline と enkephalin に注入した例では排尿は起こらなかった。また、1 回目の化学的刺激で排尿しない例は、1 分後に同薬剤を追加注入しても排尿せず、膀胱内圧にも変化がなかった。

(4) 反射性排尿に対する化学的刺激の効果

化学的刺激の前後に誘発した反射性排尿時の膀胱内圧曲線と外尿道括約筋筋電図を図 4 に示す。1 側の橋排尿中枢に対して化学的刺激を反復した場合は、1 回目の化学的刺激後の膀胱容量と最大膀胱収縮圧の変化に比べて 2 回目のそれらの変化は小さかった。そのため、1 回目の化学的刺激の結果のみを評価の対象とした。

carbachol 注入の効果：図 4A は carbachol の注入例であるが、注入前に比べて直後の反射性排尿時の膀胱内圧曲線と外尿道括約筋筋電図のパターンに大きな変化はなかった。しかし、反射性排尿を誘発する膀胱容量は 25ml から 20ml へと減少した。対象 6 例の平均膀胱容量とその標準偏差は注入前 18.7 ± 6.9 ml から注入後には 13.5 ± 5.2 ml と減少し、最大膀胱収縮圧は 54.7 ± 11.1 cmH₂O から注入後 59.5 ± 11.7 cmH₂O と

上昇した(表 1)。しかし、これらの値の間に統計学的な有意差 (t 検定) はなかった。carbachol の注入から 5 分以後は膀胱収縮が起こらなくなり、外尿道括約筋活動も消失して外尿道口から生理食塩水の溢流が起こった。この溢流性尿失禁の状態は 1 ~ 2 時間続き、その後徐々に排尿機能が回復して注入前の状態に戻った。

acetylcholine 注入の効果：図 4B は acetylcholine 注入による反射性排尿の変化である。acetylcholine 注入直後は、膀胱内への注水に伴い膀胱内圧が小刻みに上下する過活動性膀胱のパターンであった。対象 6 例の平均膀胱容量は注入前 26.4 ± 12.0 ml から注入後 21.8 ± 10.9 ml と減少したが、最大膀胱収縮圧は 55.7 ± 12.2 cmH₂O から 56.0 ± 12.1 cmH₂O とほとんど変化しなかった(表 1)。この膀胱容量の変化は注入直後の反射性排尿にのみ認められ、5 分以後に誘発した反射性排尿は注入前の状態に回復した。

noradrenaline 注入の効果：図 4C は noradrenaline 注入による反射性排尿の変化である。noradrenaline 注入例でも注入直後の膀胱内圧曲線と外尿道括約筋活動の基本的パターンは変わらなかった。対象 6 例の平均膀胱容量は注入前 17.7 ± 8.0 ml から注入後 10.8 ± 6.7 ml と有意 ($p < 0.05$) に減少した(表 1)。最大膀胱収縮圧は 54.7 ± 11.9 cmH₂O から 58.8 ± 13.0 cmH₂O へと上昇したが、この収縮圧に有意差はなかった。これらの変化は注入直後の反射性排尿で最も大きく、10 ~ 15 分後には注入前の状態に回復した。

enkephalin 注入の効果：図 4D は enkephalin 注入による反射性排尿の変化である。enkephalin 注入例でも注入前後の膀胱内圧曲線と外尿道括約筋筋電図のパ

表 1 橋排尿中枢への化学的刺激の前後に誘発した反射性排尿における膀胱容量と最大膀胱収縮圧。

Chemical Agent	n	Bladder Capacity(ml $\pm$ S.D.)		Maximum Bladder Pressure(cmH ₂ O $\pm$ S.D.)	
		before	after	before	after
Carbachol	6	18.7 $\pm$ 6.9	13.5 $\pm$ 5.2	54.7 $\pm$ 11.1	59.5 $\pm$ 11.7
Acetylcholine	6	26.4 $\pm$ 12.0	21.8 $\pm$ 10.9	55.7 $\pm$ 12.2	56.0 $\pm$ 12.1
Noradrenaline	6	17.7 $\pm$ 8.0	10.8 $\pm$ 6.7*	54.7 $\pm$ 11.9	58.8 $\pm$ 13.0
Enkephalin	6	13.9 $\pm$ 7.6	21.9 $\pm$ 7.2*	64.7 $\pm$ 14.2	49.3 $\pm$ 21.3
Phosphate buffered saline	4	16.3 $\pm$ 5.8	16.3 $\pm$ 5.3	60.5 $\pm$ 6.4	59.5 $\pm$ 7.1

*P < 0.05

図5 橋排尿中枢への化学的刺激直後に誘発した反射性排尿における膀胱容量と最大膀胱収縮圧の変化率。斜線は図中の全ての点から求めた回帰直線 $Y = -0.258X + 124$ ($r = -0.767$, $p < 0.001$) を示す。

ターンは基本的に変わらなかった。対象6例の平均膀胱容量は注入前 13.9 ± 7.6 ml から注入後 21.9 ± 7.2 ml と有意 ($p < 0.05$) に増加した (表1)。最大膀胱収縮圧は 64.7 ± 14.2 cmH₂O から 49.3 ± 21.3 cmH₂O と下降したが有意差はなかった。これらの変化は注入直後の反射性排尿で最も大きく、15分後には注入前の状態に回復した。

磷酸緩衝生理食塩水注入の効果：溶解液である磷酸緩衝生理食塩水のための注入例では、注入前後の反射性排尿時の膀胱容量と最大膀胱収縮圧に変化はなかった (表1)。

各薬剤注入による効果の比較：図5には化学的刺激前の反射性排尿時の膀胱容量と最大膀胱収縮圧をそれぞれ100%とし、各薬剤による化学的刺激直後の反射性排尿時のそれぞれの値の変化を百分率で示してある。carbachol, acetylcholine と noradrenaline 注入例では膀胱容量は減少し、最大膀胱収縮圧は上昇する例が多かった。enkephalin 注入例では逆に、膀胱容量は増加し最大膀胱収縮圧は下降した。図5のすべての点から回帰直線を求めると、 $Y = -0.258X + 124$ 、相関係数 $r = -0.767$ ($p < 0.001$, t 検定) となり、膀胱容量、最大膀胱収縮圧ともに100%の点、つまり化学的刺激前の膀胱容量と最大膀胱収縮圧の値の近傍を通る直線となった。

(5) 組織学的に同定した化学的刺激部位

化学的刺激後、橋排尿中枢に作製した電気破壊巣は、Horsley-Clarke 軸上 P 2.5~3.0の青斑核アルファ内またはその周囲の神経核との境界域にあった (図6)。

考 案

中枢神経機構の細胞構成に関しては、ある行動のた

図6 化学的刺激部位に作製した電気破壊巣。図3と同一ネコ。橋吻側背外側部 (P3) の青斑核アルファ (LCα) 内に破壊巣を認める。

BC, 上小脳脚: LC, 青斑核: LCα, 青斑核アルファ: LSC, 青斑下核: mV, 三叉神経中脳路: PBM, 内側脚核: PoO, 吻側橋網様核。

めの神経機構は実行系としての主ニューロン鎖と、主ニューロン鎖に投射してその機能を調節する修飾系ニューロンで構成されたとする考え方がある²¹⁾。本実験では carbachol, acetylcholine といったコリン作動性薬剤を橋排尿中枢へ微量注入することで排尿を誘発できたが、この考え方に基づくと、青斑核アルファのコリン受容性細胞は排尿実行系としての主ニューロン鎖の構成要素であることが考えられる。また、これらの細胞へのコリン作動性入力も排尿実行系の1つであり、青斑核のコリン受容性細胞を賦活して脳幹・脊髄の排尿実行系を作動させる引金となることを示唆している。

Sakai¹⁷⁾とKimuraら¹⁸⁾は、免疫組織化学的手法でネコの青斑核アルファにコリン受容性細胞の存在することを明らかにしているが、これらの細胞へ投射するコリン含有細胞の正確な局在部位までは追求していない。著者ら¹¹⁾¹²⁾は、青斑核アルファが脳幹網様体、中脳中心灰白質、脊髄中間灰白質から多くの入力を受けることを HRP 法を用いて明らかにしており、また、これらの領域には acetylcholine 含有細胞の存在することが知られている^{17)~20)}。したがって、青斑核アルファの細胞は排尿を誘発するコリン作動性入力をこれらの領域のいずれかから受けると考えられる。

本実験における化学的刺激が反射性排尿におよぼす効果をみると、carbachol 注入は、排尿促進の後、抑制という2相性の効果を示した。青斑核アルファの腹内側部には広い範囲を占める吻側橋網様核があるが、こ

の領域にもコリン受容性細胞の存在することが知られている^{17)~20)}。一方、著者ら⁹⁾はすでに吻側橋網様核へ carbachol を注入すると、注入直後から排尿反射が抑制されることを報告している。したがって、acetylcholinesterase で分解される acetylcholine の注入効果が排尿促進のみであったことと、carbachol が同酵素に抵抗性の長時間作動性薬剤であることを考え合わせると、青斑核アルファへ注入した carbachol が5分後には吻側橋網様核へ拡散して排尿抑制効果が現れたと考えられる。

ネコの青斑核アルファの細胞は、ラットでいう noradrenaline 含有細胞の group A1~14の領域からも入力を受け¹¹⁾¹²⁾¹⁹⁾²⁰⁾²²⁾、さらに青斑核アルファへの入力部位の中脳中心灰白質、外側脚傍核、前庭神経核複合体と脊髄中間灰白質には enkephalin 含有細胞が存在する¹¹⁾¹²⁾¹⁹⁾²⁰⁾。今回検討した noradrenaline による化学的刺激実験では、その100mM 濃度溶液の注入でも排尿を誘発できなかったが、反射性排尿に対しては排尿を誘発する膀胱容量の減少と最大膀胱収縮圧の上昇という排尿促進効果があった。一方、enkephalin による化学的刺激実験では膀胱容量の増加と最大膀胱収縮圧の下降という排尿抑制効果があった。これらの成績から、青斑核アルファにはコリン受容性細胞の他に、noradrenaline 受容性細胞や enkephalin 受容性細胞の存在することが考えられる。そして、これらの細胞への noradrenaline 作動性入力や enkephalin 作動性入力は、排尿実行系に対してそれぞれ促進的、抑制的に修飾作用すると考えられる。

本成績で注目されるのは、各薬剤による化学的刺激の反射性排尿におよぼす効果が、刺激前の反射性排尿時の膀胱容量と最大膀胱収縮圧の値から、膀胱容量の減少と最大膀胱収縮圧の上昇という排尿促進方向とその逆の排尿抑制方向へ引かれた回帰直線上に移動したことである。このことは、青斑核アルファの細胞には蓄尿時にも排尿時にも排尿促進と抑制の両方の入力があり、膀胱の充満に伴って増加する促進性入力と減少する抑制性入力が交差した時点で排尿を誘発することを示唆している。つまり、化学的刺激に基づく外部からのある種の入力は、同種の本来の入力に加算されたため、相反する入力と交差する点が移動し、結果として排尿促進または抑制の効果が現れたと言える。そして、今回検討した薬剤に限って言えば、正常な状態では青斑核アルファの細胞に対してコリン作動性や noradrenaline 作動性入力が相対的に大きい状態で排

尿を誘発し、蓄尿時には enkephalin 作動性入力が相対的に大きい状態となっていることが考えられる。

以上の一連の成績は、青斑核アルファの細胞が排尿の誘発だけでなく、排尿中の膀胱収縮力にも関与することを示している。また、青斑核アルファの細胞に対してコリン作動性入力は排尿実行系入力として、noradrenaline 作動性入力と enkephalin 作動性入力はそれぞれ排尿促進と抑制と修飾系入力として作用する可能性が考えられる。

結 論

微小電気刺激で同定した除脳ネコの橋排尿中枢に、carbachol, acetylcholine, noradrenaline と enkephalin をそれぞれ微量注入し、排尿を誘発できるか否か、また、反射性排尿に対してどのような効果があるのかの2点について検討した。

1. Carbachol 注入例と acetylcholine 注入例で、反射性排尿や電気刺激誘発排尿時の膀胱内圧曲線、外尿道括約筋筋電図と同一パターンの排尿を誘発できた。

2. 薬剤注入後に誘発した反射性排尿におよぼす効果としては、carbachol, acetylcholine, noradrenaline の注入例で排尿促進効果を示し、enkephalin 注入例では排尿抑制効果を示した。

3. これらの結果から、橋排尿中枢の神経細胞に対してコリン作動性入力は排尿実行系入力として、noradrenaline 作動性入力と enkephalin 作動性入力はそれぞれ排尿促進と抑制の修飾系入力として作用する可能性が考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲下さった恩師土田正義教授に深く感謝する。また、本研究に際し、直接御指導、御校閲下さった旭川医科大学生理学第2講座の恩師森茂美教授をはじめ、同教室員諸兄に深く感謝する。

本論文の要旨の一部は、第64回日本生理学会大会、第10回神経科学学術集会ならびに第17回 International Continence Society に於て発表した。また、本研究は、昭和61年度文部省科学研究費奨励研究(A)(61770087)によるものであることを付記する。

文 献

- 1) Barrington, F.J.F.: The effect of lesions of the hind- and mid-brain on micturition in the cat. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 15, 81—102, 1925.
- 2) Wang, S.C. and Ranson, S.W.: Autonomic responses to electrical stimulation of the lower brain stem. *J. Comp. Neurol.*, 71, 437—455, 1939.
- 3) Kuru, M., Koyama, Y. and Ozaki, H.: Part of the brain stem controlling the tone of external

- urethral sphincter. *Proc. Jap. Acad.*, 39, 530—533, 1963.
- 4) Kuru, M. and Yamamoto, H.: Fiber connections of the pontine detrusor nucleus (Barrington). *J. Comp. Neurol.*, 123, 161—186, 1964.
 - 5) 宮田昌伸, 森 茂美, 黒田一秀: 排尿における仙髄及び橋の機能的役割に関する研究. *日泌尿会誌*, 75, 826—835, 1984.
 - 6) Holstege, G., Griffiths, D., de Wall, H. and Dalm, E.: Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 250, 449—461, 1986.
 - 7) Taber, E.: The cytoarchitecture of the brain stem of the cat. I. Brain stem nuclei of cat. *J. Comp. Neurol.*, 116, 27—70, 1971.
 - 8) Maeda, T., Pin, C., Salvert, D., Ligier, M. et Jouvét, M.: Les neurones contenant des catecholamines du tegmentum pontique et leurs voies de projection chez le chat. *Brain Res.*, 57, 119—152, 1973.
 - 9) Sugaya, K., Mori, S., Nishizawa, O., Noto, H. and Tsuchida, S.: Chemical stimulation of the pontine micturition center and the nucleus reticularis pontis oralis. *Neurol. Urodyn.*, 6, 143—144, 1987.
 - 10) Sugaya, K. and Matsuyama, K.: Effects of chemical stimulation to the pontine micturition center of the cat. *Neurosci. Res., Suppl.*, 5, S23, 1987.
 - 11) 菅谷公男, 森 茂美, 土田正義: 橋排尿中枢における入出力神経構築の同定, 第1報. 入力路を中心として. *日泌尿会誌*, 投稿中.
 - 12) 菅谷公男, 森 茂美, 土田正義: 橋排尿中枢における入出力神経構築の同定, 第2報. 出力路を中心として. *日泌尿会誌*, 投稿中.
 - 13) Baghdoyan, H.A., Monaco, A.P., Rodrigo-Angulo, M.L., Assens, F., McCarley, R.W. and Hobson, J.A.: Microinjection of neostigmine into the pontine reticular formation of cats enhances desynchronized sleep signs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 231, 173—180, 1984.
 - 14) Garcia-Rill, E., Skinner, R.D. and Fitzgerald, J. A.: Chemical activation of the mesencephalic locomotor region. *Brain Res.*, 330, 43—54, 1985.
 - 15) Takakusaki, K., Ohta, Y. and Mori, S.: Neuronal mechanisms involved in postural suppression in decerebrate, reflex standing cats. *Neurosci. Res., Suppl.*, 5, S132, 1987.
 - 16) Mori, S., Ohta, Y., Takakusaki, K., Matsuyama, K. and Sugaya, K.: Pontomedullary and spinal mechanisms of postural suppression in decerebrate reflex standing cats. *J. Neurosci. Methods.*, in press.
 - 17) Sakai, K.: Some anatomical and physiological properties of pontomesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. In *The reticular formation revisited*, edited by Hobson, J.A. and Brazier, M.A.B., p. 427—447, Raven Press, New York, 1980.
 - 18) Kimura, H., McGeer, P.L., Peng, J.H. and McGeer, E.G.: The central cholinergic system studied by choline acetyltransferase immunohistochemistry in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 200, 151—201, 1981.
 - 19) Nieuwenhuys, R.: Survey of chemically defined cell groups and pathways. in *Chemoarchitecture of the brain*, edited by Nieuwenhuys, R., p. 7—113, Springer-Verlag, Berlin, 1985.
 - 20) 河井百合子, 木山博資, 窪田芝之, 高見健治, 山野真利子, 阪中雅広: 神経系における各種活性物質の局在. 塩谷弥兵衛編, 目で見える脳の構造と活性物質. p. 143—189, 厚生社, 大阪, 1985.
 - 21) 前田敏博: 脳幹のアミン系とコリン系の形態学. *神経進歩*, 30, 302—313, 1986.
 - 22) Sakai, K., Touret, M., Salvert, D., Leger, L. and Jouvét, M.: Afferent projections to the cat locus coeruleus as visualized by the horseradish peroxidase technique. *Brain Res.*, 119, 21—41, 1977.

(1988年2月16日受理)