

医研第339号


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Influence of glutamatergic projections to the rostral pontine reticular formation on
micturition in rats

(ラット橋排尿抑制野へのグルタミン酸の投与による排尿への影響)

氏 名 名嘉 栄勝 

論文要旨

【目的】脳幹には排尿や蓄尿にとって最も重要な橋排尿中枢と橋排尿抑制野が存在する。一般的に、大脳は排尿を抑制しており、大脳から橋排尿中枢への抑制性投射の解除で排尿が起こると考えられている。一方、脳梗塞後の頻尿状態では大脳のグルタミン酸が減少しており、頻尿の原因は大脳から橋排尿抑制野への興奮性グルタミン酸投射の減少であることが示唆されている。本研究ではその可能性を考えて、ラットの橋排尿抑制野である吻側橋網様体(RPRF)にグルタミン酸またはグルタミン酸受容体拮抗薬(MK-801)を投与し、排尿反射の変化からRPRFの入力と機能的役割を検討した。

【方法】SD系メスラットを対象に、ラットの頭蓋骨に薬剤投与用の小穴をあけ、ウレタン麻酔下での等容量性膀胱内圧測定と、無麻酔拘束下での連続膀胱内圧測定を行った。等容量性膀胱内圧測定では経尿道的に膀胱へカテーテルを挿入して外尿道口部でカテーテルごと尿道を結

繋した。カテーテルから生理食塩水を注入してラットの膀胱収縮が一定間隔で出現する状態になったら、生理食塩水、グルタミン酸または MK-801 を RPRF に注入し、投与前後の膀胱活動を比較した。連続膀胱内圧測定では経尿道的に膀胱へカテーテルを挿入し、ラットを固定器で拘束して生理食塩水を膀胱内に連続的に注入した。膀胱収縮が一定間隔で出現する状態になったら、生理食塩水、グルタミン酸または MK-801 を RPRF に注入し、投与前後の膀胱活動を比較した。




【結果】ウレタン麻酔下の等容量性膀胱内圧測定では RPRF へのグルタミン酸または MK-801 の投与で膀胱収縮が一時的に消失した。しかし、薬剤投与から約 15 分後には膀胱収縮が出現し、回復後の膀胱活動は薬剤投与前と変わらなかった。無麻酔拘束下での連続膀胱内圧測定では RPRF へのグルタミン酸の投与で膀胱収縮間隔が延長し、膀胱収縮基線圧が低下した。一方、MK-801 の投与では通常の排尿の他に

外尿道口から少量の尿漏れを伴う膀胱収縮が頻発して膀胱収縮間隔は短縮し、過活動膀胱状態を呈した。

【結語】脳幹のRPRFニューロンは大脳からウレタン感受性のグルタミン酸ニューロン投射を受けて排尿反射を抑制していることが示唆された。麻酔下の結果からは、RPRFニューロンはグルタミン酸ニューロンの投射を受ける抑制性介在ニューロンによっても調節されていると考えられた。したがって、RPRFニューロンは蓄尿の調節に重要な役割を果たしていることが示唆された。

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	* 課程博 論文博	第339号	氏名	名嘉 栄勝
論文審査委員		審査日	平成22年2月3日	
		主査教授	牙野 司 	
		副査教授	鈴木 幹男 	
		副査教授	高山 千利 	
(論文題目)				
Influence of glutamatergic projections to the rostral pontine reticular formation on micturition in rats				
(論文審査結果の要旨)				
<p>上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。</p> <p>本研究は、本研究はラットの橋排尿抑制野である吻側橋網様体(RPRF)に対するグルタミン酸またはグルタミン酸受容体拮抗薬(MK-801)の投与による排尿反射への影響を検討したものである。</p> <p>ウレタン麻酔下で等容量性膀胱内圧測定と無麻酔拘束下での連続膀胱内圧測定を行い、吻側橋網様体(RPRF)へのグルタミン酸またはMK-801の微量投与前後で膀胱活動の変化を比較した。その結果、ウレタン麻酔下の等容量性膀胱内圧測定ではRPRFへのグルタミン酸またはMK-801の投与で膀胱収縮が一時的に消失したが、薬剤投与から約15分後には膀胱収縮が出現し元に回復した。回復後の膀胱活動は薬剤投与前と比べて変わらなかった。無麻酔拘束下での連続膀胱内圧測定ではRPRFへのグルタミン酸の投与で膀胱収縮間隔が延長し、膀胱収縮基線圧が低下した。一方、MK-801の投与では尿道口から少量の尿漏れを伴う小さく細かい膀胱収縮が出現し、膀胱収縮間隔は短縮して過活動膀胱状態を呈した。これらの結果から無麻酔下では、RPRFから脊髄へ下行するニューロンは上位中枢からのグルタミン酸による興奮系投射を受けて活性化し、排尿反射を抑制することが考えられた。麻酔下の結果からは、RPRFには弱いながらもグルタミン酸受容体を持った抑制性介在ニューロンも存在することが予測された。また、上位中枢からRPRFへの興奮性投射の経路はウレタン特異的感受性と考えられた。本研究で得られた結果は、排尿反射の神経機構に新たな経路の可能性を示唆しているが、機序不明の点が多く更なる検討を必要とする。しかし、中枢性の頻尿や尿意切迫感などの排尿障害の新規メカニズムの可能性があり、グルタミン酸やその他神経伝達物質が新たな排尿障害治療法に結びつくこともあり、臨床応用の可能性も予測される。</p> <p>以上より、本研究は学位授与に値するものであると判断する。</p>				

備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。

2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。