

医研第353号

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Mechanisms by which the serotonergic system inhibits micturition in rats  
(セロトニン機構はラットの排尿を抑制する)

氏名 嘉手川 豪心 (印)

## 論文要旨

【緒言】セロトニン(5-hydroxytryptamine、以下5HT)神経の細胞体は中脳縫線核群に分布し、それらの軸索は脊髄を下降して各神経細胞に投射する。これまで、5HT神経機構が膀胱活動や尿道収縮力に関与することが指摘されてきたが、その詳細なメカニズムは十分に解明されていない。

【目的】下部尿路機能に対する脊髄5HT神経機構の役割と機序を探るため、5HTと5HT<sub>2A</sub>受容体拮抗薬の脊髄髄腔内投与による膀胱・尿道活動に及ぼす影響と腰仙髄アミノ酸濃度に及ぼす影響を検討した。

【方法】ウレタン麻酔下に、正常メスラットと下腹神経切断(Hypogastric nerve transection, 以下HGNT)ラットで5HTの腰仙髄領域への髄腔内投与前後の等容量性膀胱内圧測定および尿道内圧測定の変化を比較した。同様に、正常メスラットで5HT<sub>2A</sub>受容体拮抗薬であるKetanserine(以下KET)単独またはKET+5HT

の脊髄髄腔内投与における膀胱・尿道活動の変化を比較した。また、5HT投与群とコントロール群で腰仙髄組織中のアミノ酸濃度を比較した。

【結果】正常ラットでは5HT投与により①膀胱収縮の一時的抑制、②収縮回復後の最大膀胱収縮圧の低下、③膀胱基線圧の上昇、④尿道基線圧の上昇を認めた。HGNTラットでは5HT投与により①および④は認めしたが、②および③は認めなかった。KET単独投与では膀胱および尿道活動を変化させなかった。5HT+KET投与は①のみ認めた。腰仙髄アミノ酸測定において、5HT投与群はコントロール群と比べてグリシン濃度が低かった。

【考察】正常ラットで認められた5HTによる②および③がHGNTラットにおいて認められなかったことから、これらは下腹神経を介した効果、すなわち交感神経興奮作用と考えられる。正常ラットの効果からHGNTラットの効果を差し引くと、①は5HTの骨盤神経を介した効果であり、膀胱知覚路遮断作用と考えられる。一方、④は5HTの陰部




神経を介した効果であり、陰部神経興奮作用であると考えられる。5HT の効果から 5HT+KET の効果を差し引くと、5HT<sub>2A</sub> 受容体遮断薬である KET の効果は 5HT による②、③および④の遮断である。②および③は HGNT ラットでも消失すること、④は陰部神経の効果であることから、5HT<sub>2A</sub> 受容体は下腹神経および陰部神経の双方で促進的に作用している可能性が考えられる。5HT 投与により腰仙髄中のグリシン濃度が低下したことは、5HT が抑制性グリシンニューロン活動を抑制することにより陰部神経に促進的に作用している可能性が考えられる。

【結論】5HT 神経機構は交感神経系に対して促進的に、副交感神経系に対して抑制的に、そしてグリシンニューロンを介して陰部神経に促進的に作用することにより、全体として蓄尿の維持に参与していることが示唆された。

平成22年 / 月 12日

(別紙様式第7号)

## 論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第353号 論文博	氏名	嘉手川 豪心
論文審査委員	審査日	平成22年 / 月 12日	
	主査教授	酒井 哲郎	 印
	副査教授	金谷 文則	 印
	副査教授	岡吉 幸男	 印
(論文題目)			
Mechanisms by which the serotonergic system inhibits 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、脊髄レベルにおけるセロトニン神経機構の膀胱および尿道活動に及ぼす影響を腰仙髄アミノ酸ニューロンとの関りを含めて検討したものである。ウレタン麻酔下で正常 Sprague-Dawley 系雌性ラットおよび下腹神経切断ラットで等容量性膀胱内圧測定と連続尿道内圧測定を行い、5HT を腰仙髄領域に髄腔内投与(IT)し、投与前後の膀胱・尿道活動を比較した。同様に、正常メスラットに5HT2A 受容体拮抗薬である Ketanserin(以下 KET)またはKET+5HT をITし、投与前後の膀胱・尿道活動を比較した。正常メスラットで5HT または生理食塩水をIT後の腰仙髄組織を摘出し腰仙髄アミノ酸濃度(グルタミン酸、アスパラギン酸、GABA, グリシン)を測定した。その結果、正常ラットでは5HT(IT)で膀胱収縮が一時的に消失し、収縮回復後の最大膀胱収縮圧は低下し、膀胱基線圧は上昇し、尿道基線圧が上昇した。下腹神経切断ラットでは5HT(IT)で膀胱収縮の一時的に消失し尿道基線圧の上昇はあったが、最大膀胱収縮圧、膀胱基線圧と膀胱収縮間隔に変化はなかった。KET(IT)では膀胱および尿道活動に変化はなかったが、5HT+KET(IT)では膀胱収縮が一時的に消失した。腰仙髄アミノ酸測定ではグリシン濃度が低下した。これらの結果からセロトニン髄腔内投与が排尿反射の求心路を遮断し、交感神経系を促進し、副交感神経系を抑制、陰部神経にグリシンを介して促進的に作用することを明らかにし、脊髄セロトニン神経機構は全体として蓄尿の維持に関与していることを見出した。本研究で得られた結果は、頻尿や尿意切迫感などの排尿障害のメカニズムを考える上で重要であり、さらにはセロトニンまたはグリシンを用いた新たな排尿障害治療法の開発に結びつく可能性を有しており、臨床的にも評価できるものとする。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。