

平成21年6月22日現在

研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17591662
 研究課題名(和文) パーキンソン病の排尿障害－単一神経活動電位による大脳基底核排尿機構の解明
 研究課題名(英文) Bladder dysfunction in Parkinson's disease - analysis of micturition circuit in the basal ganglia using in vivo single unit microneurogram.
 研究代表者
 榊原隆次 (SAKAKIBARA RYUJI)
 東邦大学・医学部 准教授
 研究者番号：00282476

研究成果の概要：

パーキンソン病の自律神経障害が近年QOL(生活の質)の観点から注目されている。このうち排尿障害(とくに頻尿・尿失禁)は約70%と高頻度にみられ、患者のQOLを損なうことから、治療上の重要なターゲットと考えられる。近年の研究によれば、排尿機能は、単純な脊髄反射ではなく、複雑な中枢神経支配を受けるとされている。すなわち、パーキンソン病における排尿障害の解明のためには、排尿に関連した中枢神経系の研究が重要と考えられる。

2005-2008年度我々は、オス猫15頭を用いて、ケタミン麻酔下に挿管・呼吸器を装着、CO2モニター・動静脈カテーテル・膀胱カテーテル・外括約筋筋電図電極を装着し、自発性排尿反射を誘発。定位脳固定装置(Narishige)上でtungsten電極を線条体(尾状核、被殻)に刺入。同部位で単一神経活動電位記録・微小電気刺激を行った。微小電気刺激の結果、排尿抑制部位が尾状核腹側部に見出され、同部位に、排尿反射に応じて発火する単一ニューロン活動が認められた。すなわち、線条体は排尿の高次制御に積極的にかかわっている可能性があると考えられた。

以上を国際雑誌に発表した。Yamamoto T, Sakakibara R, Nakazawa K, Uchiyama T, Shimizu E, Hattori T. Effects of electrical stimulation of the striatum on bladder activity in cats. *NeuroUrol Urodynam* 2009(in press)

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	1,500,000	0	1,500,000
2006年度	700,000	0	700,000
2007年度	700,000	210,000	910,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,600,000	420,000	4,020,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：パーキンソン病・排尿障害・大脳基底核・単一神経活動電位・自律神経

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病の自律神経障害が近年 QOL(生活の質)の観点から注目されている。このうち排尿障害(とくに頻尿・尿失禁)は約 70%と高頻度にみられ、患者の QOL を損なうことから、治療上の重要なターゲットと考えられる。近年の研究によれば、排尿機能は、単純な脊髄反射ではなく、複雑な中枢神経支配を受けるとされている。すなわち、パーキンソン病における排尿障害の解明のためには、排尿に関連した中枢神経系の研究が重要と考えられる。

2. 研究の目的

パーキンソン病における排尿障害の解明のために、排尿に関連した中枢神経系の解析を、動物実験を用いて行う。

3. 研究の方法

オス猫 15 頭を用いて、ケタミン麻酔下に挿管・呼吸器を装着、CO2 モニター・動脈カテーテル・膀胱カテーテル・外括約筋筋電図電極を装着し、自発性排尿反射を誘発。定位脳固定装置(Narishige)上で tungsten 電極を線条体(尾状核、被殻)に刺入。同部位で単一神経活動電位記録・微小電気刺激を行った。

4. 研究成果

微小電気刺激の結果、排尿抑制部位が尾状核腹側部に見出され、同部位に、排尿反射に応じて発火する単一ニューロン活動が認められた。すなわち、線条体は排尿の高次制御に積極的にかかわっている可能性があると考えられた。さらに、排尿に関連した中枢神経系に係わる臨床・基礎研究を行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 38 件)

1. Sakakibara R, Uchiyama T, Tamura N, Kuwabara S, Asahina M, Hattori T. Urinary retention and sympathetic sphincter obstruction in axonal Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 35: 1; 111-115 2007 (査読あり)
2. Sakakibara R, Yamaguchi T, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Liu Z, Odaka T, Yamaguchi C, Hattori T. Calcium polycarbophil improves constipation in primary autonomic failure and multiple system atrophy subjects. *Mov Disord*. 22: 11; 1672-1673 2007 (査読あり)
3. Kanai K, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, Hirano S, Asahina M, Kuwabara S, Hattori T, Fukami G, Arai K, Yamaguchi C, Nomura F. Sporadic case of spinocerebellar ataxia type 17: treatment observations for managing urinary and psychotic symptoms. *Mov Disord*. 22: 3; 441-443 2007 (査読あり)
4. Yamanaka Y, Asahina M, Hiraga A, Sakakibara R, Oka H, Hattori T. Over 10 years of isolated autonomic failure preceding dementia and Parkinsonism in 2 patients with Lewy body disease. *Mov Disord*. 22: 4; 595-597 2007 (査読あり)
5. Asahina M, Sakakibara R, Liu Z, Ito T, Yamanaka Y, Nakazawa K, Shimizu E, Hattori T. The raphe magnus/pallidus regulates sweat secretion and skin vasodilation of the cat forepaw pad: a preliminary electrical stimulation study. *Neurosci Lett*. 415: 3; 283-287 2007 (査読あり)
6. Ito S, Sakakibara R, Hattori T. Wolfram syndrome presenting marked brain MR imaging abnormalities with few neurologic abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 28: 2; 305-306 2007 (査読あり)
7. Sawai S, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, Kuwabara S, Kanai K, Asahina M, Yamanaka T, Odaka T, Yamaguchi T, Hattori T. Acute motor axonal neuropathy presenting with bowel, bladder, and erectile dysfunction. *J Neurol*. 254: 2; 250-252 2007 (査読あり)
8. Yamaguchi C, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Liu Z, Awa Y, Yamamoto K, Nomura F, Yamanishi T, Hattori T. Overactive bladder in diabetes: a peripheral or central mechanism? *Neurorol Urodyn*. 26: 6; 807-813 2007 (査読あり)
9. Sakakibara R, Uchiyama T, Awa Y, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, Yamamoto K, Kinou M, Yamaguchi C, Yamanishi T, Hattori T. Psychogenic urinary dysfunction: a uro-neurological assessment. *Neurorol Urodyn*. 26: 4; 518-524 2007 (査読あり)
10. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamaguchi C, Yamamoto T, Ito T, Liu Z, Awa Y, Yamazaki M, Hattori T. Urinary retention due to an isolated sacral root injury caused by sacral fracture. *Spinal Cord*. 45: 12; 790-792 2007 (査読あり)
11. Sakakibara R, Murakami E, Katagiri A, Hayakawa S, Uchiyama T, Yamamoto T, Hattori T. Moxibustion, an alternative therapy, ameliorated disturbed circadian

- rhythm of plasma arginine vasopressin and urine output in multiple system atrophy. Intern Med.46: 13; 1015-1018 2007 (査読あり)
12. Mashidori T, Yamanishi T, Yoshida K, Sakakibara R, Sakurai K, Hirata K. Continuous urinary incontinence presenting as the initial symptoms demonstrating acontractile detrusor and intrinsic sphincter deficiency in multiple system atrophy. Int J Urol. 14: 10; 972-974 2007 (査読あり)
 13. Sakakibara R, Awa Y, Naya Y, Tobe T, Uchiyama T, Hattori T. Neobladder overactivity; an equivalent to spontaneous rectal contraction. Int J Urol. 14: 11; 1054-1056 2007 (査読あり)
 14. Yamanishi T, Kamai T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Yoshida K. Which β -adrenoceptor subtypes are important in the treatment of overactive bladder? Current Drug Therapy 2: 79-84 2007 (査読あり)
 15. Yamaguchi C, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, Awa Y, Yamamoto K, Kinou M, Yamanishi T, Nomura F, Hattori T. Bladder sensation in peripheral nerve lesions. NeuroUrol Urodyn. 25: 7; 763-769 2006 (査読あり)
 16. Ito T, Sakakibara R, Nakazawa K, Uchiyama T, Yamamoto T, Liu Z, Shimizu E, Hattori T. Effects of electrical stimulation of the raphe area on the micturition reflex in cats. Neuroscience. 142: 4; 1273-1280 2006 (査読あり)
 17. Sawai S, Sakakibara R, Kanai K, Kawaguchi N, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Liu Z, Hattori T. Isolated vomiting due to a unilateral dorsal vagal complex lesion. Eur Neurol. 56: 4; 246-248 2006 (査読あり)
 18. Hiraga A, Sakakibara R, Mori M, Yamanaka Y, Ito S, Hattori T. Urinary retention can be the sole initial manifestation of acute myelitis. J Neurol Sci. 251: 1-2; 110-112 2006 (査読あり)
 19. Ito T, Sakakibara R, Ito S, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Yamaguchi T, Odaka T, Higashi M, Hattori T. Mechanism of constipation in familial amyloid polyneuropathy: a case report. Intern Med. 45: 20; 1173-1175 2006 (査読あり)
 20. Asahina M, Hiraga A, Hayashi Y, Mizobuchi K, Sakakibara R, Lee K, Hattori T : Ischemic electrocardiographic change induced by exercise in a patient with chronic autonomic failure Clin Auton Res 16: 72-75 2006 (査読あり)
 21. Shimada J, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, Mori M, Asahina M, Hattori T : Intestinal pseudo-obstruction and neuroleptic malignant syndrome in a case of parkinsonian patient with chronic constipation Eur J Neurol 13: 306-312 2006 (査読あり)
 22. Ito S, Sakakibara R, Komatsuzaki A, Nakata M, Uchiyama T, Hiruma K, Hattori T : Aseptic meningoencephalitis presenting with bilateral vestibular ataxia: a case report Internal Medicine 45: 8; 551-552 2006 (査読あり)
 23. Ito T, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Hattori T : Videomanometry of the pelvic organs; a comparison of the normal lower urinary and gastrointestinal tracts Int J Urol 13: 29-35 2006 (査読あり)
 24. Ito T, Sakakibara R, Yamamoto T, Uchiyama T, Liu Z, Asahina M, Higashi M, Arai K, Ito S, Awa Y, Yamamoto K, Kinou M, Yamanishi T, Hattori T : Urinary dysfunction and autonomic control in amyloid neuropathy Clin Auton Res 16: 66-71 2006 (査読あり)
 25. Kanesaka T, Sakakibara R, Ito S, Ito T, Odaka T, Yamaguchi T, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Hattori T : Intestinal pseudo-obstruction in acute myelitis Intern Med 45: 35-36 2006 (査読あり)
 26. Liu Z, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Ito S, Awa Y, Odaka T, Yamaguchi T, Hattori T Bowel dysfunction in Wolfram syndrome Diabetes Care 29: 2; 472-473 2006 (査読あり)
 27. Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Ito T, Awa Y, Yamanishi T, Hattori T : Neurological diseases that cause detrusor hyperactivity with impaired contractile function NeuroUrol Urodynam 25: 4; 356-360 2006 (査読あり)
 28. Yamamoto T, Sakakibara R, Yamanaka Y, Uchiyama T, Asahina M, Liu Z, Ito T, Koyama Y, Awa Y, Yamamoto K, Kinou M, Hattori T : Pyridostigmine in autonomic failure: can we treat postural hypotension and bladder dysfunction with one drug? Clin Auton Res 16: 4; 296-298 2006 (査読あり)
 29. Sakakibara R, Yamaguchi T, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, Okada T, Hattori T : Calcium polycarbophil improves constipation in non-traumatic spinal cord disorders Clin Auton Res 16: 4; 289-292 2006 (査読あり)

30. Ito T., Sakakibara R., Yasuda K, Yamamoto T, Uchiyama T, Liu Z, Yamanishi T, Awa Y, Yamamoto K, Hattori T : Incomplete emptying and urinary retention in multiple system atrophy: when does it occur and how do we manage it? *Mov Disord* 21: 6; 816-823 2006 (査読あり)
31. Yamanaka Y, Sakakibara R., Asahina M, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Ito S., Suenaga T, Odata T, Yamaguchi T, Uehara K, Hattori T : Chronic intestinal pseudo-obstruction as the initial feature of pure autonomic failure *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 6; 800 2006 (査読あり)
32. Sakakibara R., Yamaguchi C, Yamamoto T, Uchiyama T, Liu Z, Ito T, Awa Y, Yamamoto K, Kinou K, Hattori T : Imidapril, an ACE inhibitor, could reverse loss of bladder sensation *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 1100-1101 2006 (査読あり)
33. Hiraga A, Sakakibara R., Mizobuchi K, Asahina M, Kuwabara S, Hayashi Y, Hattori T : Putaminal hemorrhage disrupts thalamocortical projection to secondary somatosensory cortex: case report *J Neurol Sci* 231: 81-83 2005 (査読あり)
34. Liu, Z., Sakakibara R., Odaka T, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Asahina M, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Hattori T : Mosapride citrate, a novel 5-HT4 agonist and partial 5-HT3 antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients *Mov Disord* 20: 6; 680-686 2005 (査読あり)
35. Sakakibara R., Odaka T, Liu Z, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Asahina M, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Hattori T : Dietary herb extract *Dai-Kenchu-To* ameliorates constipation in parkinsonian patients *Mov Disord* 20: 261-262 2005 (査読あり)
36. Uchiyama T, Sakakibara R., Asahina M, Yamanishi T, Hattori T : Post-micturitional hypotension in patients with multiple system atrophy *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 186-190 2005 (査読あり)
37. Sakakibara R., Ito T, Uchiyama T, Asahina M, Liu Z, Yamamoto T, Yamanaka Y, Hattori T : Lower urinary tract function in dementia of Lewy body type (DLB) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 729-732 2005 (査読あり)
38. Sakakibara R., Uchiyama T, Yoshiyama M, Yamanishi T, Hattori T : Preliminary communication: urodynamic assessment of donepezil hydrochloride in patients with

Alzheimer's disease *Neurourol Urodynam* 24: 273-275 2005 (査読あり)

[学会発表] (計 3 件)

1 Sakakibara R., Yokoi Y, Iwagaya C, Takahashi O, Kishi M, Ogawa E, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Yamanishi T, Awa Y, Yamaguchi C.

Quantitative lower-gastrointestinal autonomic test (QL-GAT): bowel assessment before and after levodopa in denovo Parkinson's disease 38th International Continence Society Cairo, Egypt 2008 10

2 Yamamoto T, Sakakibara R., Nakazawa K, Shimizu E, Uchiyama T, Ito T, Liu Z, Hattori T Extracellular recordings of frontal lobe neuronal activities with relation to micturition reflex in cats 5th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN) Meeting Kyoto 2007 10

3 Yamamoto T, Sakakibara R., Nakazawa K, Shimizu E, Uchiyama T, Liu Z, Ito T Effects of electrical stimulation in the striatum on bladder activity in cats 37th International Continence Society Rotterdam Holland 2007 8

[図書] (計 3 件)

1 Sakakibara R., Hattori T : Dementia and lower urinary tract dysfunction (Chapter 20) In Corcos J, Schick E editors. *Textbook of the Neurogenic Bladder*, 2nd edition, London: Informa Healthcare, 256-273 2008

2 Sakakibara R., Fowler CJ, Hattori T : Urinary dysfunction in multiple system atrophy (Chapter 22) In Corcos J, Schick E editors. *Textbook of the Neurogenic Bladder*, 2nd edition, London: Informa Healthcare, 282-293 2008

3 榎原隆次、服部孝道. *Annual Review神経* 2008 15-1 パーキンソン病の自律神経障害. 中外医学社、東京、2008、307-316.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

榎原隆次 (SAKAKIBARA RYUJI)
東邦大学・医学部・教授
研究者番号：00282476

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

内山智之 (UCHIYAMA TOMOYUKI)
千葉大学医学部付属病院・助教
研究者番号：70345015