

平成 21 年 5 月 14 日現在

研究種目：若手 B
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19791100
 研究課題名（和文） 排尿高位中枢の解明—大脳基底核・前頭葉の電気生理学的、薬理的検討
 研究課題名（英文） Elucidation of the higher micturition centre—Electrophysiological and pharmacological examination of the role of the basal ganglia and the frontal cortex on the bladder activity.
 研究代表者
 氏名（ローマ字）：山本 達也 (TATSUYA YAMAMOTO)
 所属機関・部局・職：千葉大学・医学部附属病院・医員
 研究者番号：50375755

研究成果の概要：

2007 年度は線条体ドパミン D1 受容体と線条体ニューロン活動・膀胱収縮との関連性についてドパミン D1 受容体アゴニストを投与して検討し、ドパミン D1 受容体アゴニストは排尿に関連して発火する線条体ニューロン活動を変化させることで排尿反射を抑制している可能性を示した。2008 年度は Parkinson 病の脳深部刺激療法で注目されている視床下核の電気刺激を正常ラットに対して施行し、排尿反射が抑制されること、また同時に線条体ドパミンやドパミン代謝産物も測定し、電気刺激により線条体ドパミンや代謝産物も増加する傾向があることを示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,000,000	0	2,000,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	390,000	3,690,000

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：泌尿器科学

1. 研究開始当初の背景

脳、脊髄、末梢神経の障害で排尿障害をきたすことはよく知られており、神経障害が原因で生じる排尿障害のことを神経因性膀胱と呼ぶ。排尿反射は脊髄—脳幹—脊髄反射を介するとされ、脳幹より上位の中樞神経系が排尿反射を制御していると考えられていた。以前我々は大脳や脳幹の血管障害や、黒質線条

体ドパミンニューロンの変性で生じる Parkinson 病でも排尿障害を呈することを示し、脳幹より上位の中樞神経系が排尿反射に関係していることを臨床的に示した。またネコを用いた検討で黒質や線条体の電気刺激で排尿反射が変化すること、排尿反射と関連して発火するニューロンが存在すること、蓄尿期に線条体ドパミン濃度が有意に上昇していることを示し、黒質線条体ドパミン系が

排尿に関わっていることを示した。線条体のドパミン受容体にはD1様受容体とD2様受容体があり、D1は排尿反射を抑制しD2は排尿反射を促進するといわれてきたが、特にD1様受容体アゴニストはヒトでは使われていないため、D1受容体と線条体ニューロン活動、排尿反射との関係はほとんどわかっていない。

また近年進行期Parkinson病患者に対して視床下核の脳深部刺激療法が施行されるようになり、運動障害のみならず排尿障害も改善することが報告されているが、視床下核と排尿反射との関係については明らかでない。また視床下核脳深部刺激療法はParkinson症状を改善するため線条体ドパミン濃度にも影響を与えている可能性があるが、それについても明らかでない。

2. 研究の目的

(1) 線条体は大脳基底核の主要な入力核であり、大脳皮質の広範な領域から投射を受けている他、黒質からのドパミン神経の投射を受けている。パーキンソン病では運動障害だけでなく、著明な蓄尿症状を呈することから、黒質線条体ドパミンニューロンは排尿に深く関与していると考えられる。以前我々は、正常ネコの線条体ドパミン濃度と排尿サイクルとの関係を検討し、蓄尿時に線条体ドパミン濃度が有意に上昇していることを示した。今回我々は、線条体ニューロン活動と排尿反射との関係を明らかにするために、細胞外電位記録法を用いて線条体ニューロンの神経活動を測定し、ドパミンD1受容体アゴニスト投与下での線条体ニューロンの神経活動変化、神経活動変化と排尿反射との関係を明らかにすることを目的とする。

(2) 大脳基底核の中で視床下核も排尿反射に関わっていると考えられており、進行期パーキンソン病患者に用いられる視床下核脳深部刺激療法が運動症状のみならず排尿症状も改善することが報告されているが、その詳細は明らかでない。そこで我々は麻酔下の正常ラットに対して視床下核脳深部刺激を行い、排尿反射に対する影響を検討する。また視床下核脳深部刺激により線条体内のドパミンも変化する可能性が考えられるため、脳深部刺激による線条体内ドパミン濃度、ドパミン代謝産物の変化をマイクロダイアリス法を用いて検討する。

3. 研究の方法

(1) 正常雄ネコ20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する。ネコを定位脳固定装置(Narishige)に固定し、細胞外電位記録用の電極を線条体に刺入し、線条体の細胞外電位を記録する。またドパミンD1受容体アゴニストのSKF38393を静脈内投与し、排尿反射への効果、排尿反射と関連して発火する線条体ニューロン活動への変化について検討した。

(2) 正常ラットを用いて、ウレタン麻酔下に等量性排尿反射を誘発し、ラットを固定器に固定したのちstereotaxicに視床下核に電極を刺入し電気刺激を行い排尿反射に対する効果を測定し、また細胞外電位記録も行って排尿反射との関連性を調べる。また線条体にマイクロダイアリスス透析用プローブを刺入して細胞外液を採取し、その後高速液体クロマトグラフィー法を用いてドパミンやドパミン代謝産物を測定し、視床下核電気刺激や排尿反射との関係について検討した。

4. 研究成果

(1) ドパミンD1受容体アゴニストの静脈内投与に膀胱収縮の間隔が116秒から262秒に有意に延長し、膀胱内圧も低下傾向を認めたことからドパミンD1受容体は排尿反射を抑制することを示した。また線条体内に膀胱弛緩期に有意に発火し、膀胱収縮を抑制しているニューロンが存在すること、さらにドパミンD1受容体アゴニスト投与で膀胱収縮期における平均発火頻度が投与前1.86Hzから投与後8.91Hzに有意に増加し、線条体のニューロン活動を変化させることで排尿反射を抑制している可能性を示した。

(2) 視床下核の電気刺激により排尿間隔の有意な延長が認められたこと、視床下核の細胞外電位記録により蓄尿期に有意に発火するニューロンが存在することを示し、全体として視床下核は排尿反射に対して抑制的に作用する可能性を示した。また視床下核電気刺激により線条体ドパミン濃度やドパミン代謝産物が増加する傾向が認められたが、現在も検討中である。

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 4 件)

1). Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Ito T, Liu Z, Awa Y, Hattori T Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in multiple system atrophy Mov Disord 2009 in press

2). 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 Urodyn 2009, in press

3). 山本達也 下部尿路の神経機能 自律神経 2009 46:19-25 査読あり

4). 山本達也、榊原隆次、内山智之、服部孝道 下部尿路の神経機能 神経内科 2008 68:332-338 査読あり

[学会発表] (計 7 件)

1) 山本達也 榊原隆次、内山智之、伊藤敬志、阿波裕輔、山口千春、服部孝道 MSA における骨盤臓器障害・MSA-C と MSA-P の比較 第 61 回日本自律神経学会総会 2008.11.6-7 横浜 教育講演 4

2) Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Ito T, Liu Z, Awa Y, Hattori T Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in multiple system atrophy 19th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM 2008.10.29-11.1 Hawaii

3) 山本達也、榊原隆次、中澤健、清水栄司、内山智之、劉志、伊藤敬志、服部孝道 ドパミン D1 受容体アゴニストの膀胱内圧・線条体ニューロン活動への効果 第 21 回日本排尿機能学会 2008.9.11-13 東京

4) 山本達也、榊原隆次、内山智之、劉志、伊藤敬志、阿波裕輔、石川香織、山口千晴、服部孝道 多系統萎縮症における骨盤臓器障害-問診表による評価 第 49 回日本神経学会総会 2008.5.15-17 横浜

5) Tatsuya Yamamoto, Ryuji Sakakibara, Ken Nakazawa, Eiji Shimizu, Tomoyuki Uchiyama, Zhi Liu, Takashi Ito, Takamichi Hattori Extracellular recordings of frontal lobe neuronal activities with relation to bladder contraction in cats. The 5th Congress of International Society for Autonomic Neuroscience, 2007.10.5-8 Kyoto

6) Yamamoto T, Sakakibara R, Nakazawa K, Uchiyama T, Shimizu E, Hattori T. Effects of electrical stimulation of the striatum on bladder activity in cats. The 37th Annual meeting of International Continence Society, 2007.8.24-27 Rotterdam

7) 山本達也、榊原隆次、内山智之、伊藤敬志、劉志、中澤健、清水栄司、服部孝道 線条体の排尿反射における役割 第 48 回日本神経学会総会 2007.5.16-18 名古屋

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○ 出願状況 (計 0 件)

○ 取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 達也 (Yamamoto Tatsuya)
千葉大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：50375755

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし