

Expression of neural plasticity related gene in the pontine tegmental area of rats with overactive bladder after cerebral infarction

著者	Yotsuyanagi Satoshi
著者別名	四柳, 智嗣
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成14年7月
page range	16
year	2002-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15682

学位授与番号	医博甲第1498号
学位授与年月日	平成13年11月30日
氏名	四柳智嗣
学位論文題目	EXPRESSION OF NEURAL PLASTICITY RELATED GENE IN THE PONTINE TEGMENTAL AREA OF RATS WITH OVERACTIVE BLADDER AFTER CEREBRAL INFARCTION (脳梗塞後の排尿反射亢進における橋被蓋領域の神経可塑性関連遺伝子の発現)
論文審査委員	主査 教授 加藤 聖 副査 教授 山田 正仁 教授 山下 純宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

脳梗塞後の排尿障害、特に膀胱過活動に伴う頻尿、尿失禁は高齢化社会における重要な課題の一つになっている。当教室では左中大脳動脈閉塞による脳梗塞ラットを作成し膀胱過活動に伴う頻尿、尿失禁のモデルとした。さらに脳梗塞後の排尿反射亢進の成因として、グルタミン酸N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体が関与していること、脳梗塞後除脳しても NMDA 遮断薬に対する反応が温存されることより、脳梗塞後の排尿反射亢進は、海馬での長期増強と同様の神経可塑性が、脳幹部の橋でも生じているのではないかと推測される。本研究では神経可塑性に関連している遺伝子の橋背外側被蓋での発現を経時的に調べ、また NMDA 受容体との相関についても検討した。

成熟雌性SDラットを用い、ハロセン麻酔下に膀胱瘻を作成し、拘束覚醒下に膀胱内圧を測定した。その後再びハロセン麻酔下に左中大脳動脈を塞栓させた脳梗塞群 (CI 群)、偽手術群 (SO 群) を作成、さらに NMDA 受容体アンタゴニストである MK-801 を 0.1mg/kg 静脈内投与しその 30 分後に脳梗塞を作成し MK-CI 群とした。術後、再び覚醒下で膀胱内圧をモニターし、それぞれ 1、3、5、12 および 24 時間後に脳を摘出した。橋背外側被蓋を含む 2×2mm の脳切片より RNA を抽出、逆転写した後、定量的 PCR を行い、発現量と膀胱容量の変化について検討した。

CI 群では中大脳動脈閉塞後1-24時間で膀胱容量は SO 群に対し有意に低下し、脳梗塞1時間後には c-fos mRNA が外部コントロールに比し 18.9 ± 4.0 倍増加し、SO 群との間に有意差が認められた。しかし、3 時間後にはコントロールレベルまで低下していた。zif268 は脳梗塞 3 時間後に 3.2 ± 1.4 倍発現増加がみられ、SO 群との間に有意差が認められた。c-jun、BDNF、t-PA は CI 群と SO 群との間に有意差を認めなかった。MK-CI 群では中大脳動脈閉塞による排尿反射亢進や橋背外側被蓋での c-fos、zif268 の発現増加も抑制された。

以上本研究は、ラット左中大脳動脈閉塞による排尿反射亢進の際に、梗塞領域と離れた橋背外側被蓋で NMDA 受容体の活性化を介した神経可塑性関連遺伝子 c-fos、zif268mRNA の発現増加を認めた排尿障害に伴う脳の遺伝子レベル変化の初めての報告であり、将来、橋排尿中枢をターゲットとした新しい薬物療法、遺伝子治療の開発にもつながる労作と評価された。