

Role of NMDA and ampa/kinate receptor channels in the prevention of bladder overactivity after cerebral infarction

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-11-13 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小松, 和人, Komatsu, Kazuto メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00048931

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



KAKEN
1228
「研究課題」

脳卒中に伴う神経因性膀胱の成因解明および遺伝子治療に関する実験的研究

「課題番号」

09671619

「標題」

平成9年度～10年度科学研究補助金（基礎研究(C) (2)）

「作成年月日」

平成11年(1999)年3月

「研究代表者」

小松和人（金沢大学・医学部附属病院・助手）

30 可 贈

はしがき

本書は平成9年度～平成10年度の文部省科学研究費補助金（基礎研究(C)(2)：課題番号80291368)による「脳卒中に伴う神経因性膀胱の成因解明および遺伝子治療に関する実験的研究」の研究成果報告書である。

脳卒中（脳血管障害）患者の膀胱機能障害は神経因性膀胱と称され、尿失禁や、排尿困難を伴うこれら患者の尿路管理は多額の医療費と、多くのマンパワーを必要とする極めて重大な問題である。しかしながら、脳卒中に伴う神経因性膀胱の本態に関してはまだ解明は不十分であり、その治療に関して、現在使用されている薬剤の効果も、まだ満足できるものではない。

本研究は脳梗塞後の排尿反射亢進におけるグルタミン酸受容体の関与について検討するための実験を行い、NMDA受容体が脳梗塞後の膀胱容量の減少に関して重要な関与があり、これを修飾することで脳梗塞後の膀胱容量の減少を薬理的に抑えるのみならず、遺伝治療にも応用可能と考えられたとの結果を得た。

なお、本研究の実施に際し、貴重なご示唆・ご協力をいただいた北陸大学薬学部教授紺谷 仁先生、金沢大学医学部泌尿器科学講座の諸先生方、金沢大学大学院薬学研究科医療薬剤学講座の諸先生方に深く謝意を表したい。

今後とも今回の研究で得られた結果をもとに、中枢性の神経障害に起因する神経因性膀胱の成因解明、治療に関して研究を進めて参りたい。

平成11年3月

研究代表者
小松和人

「研究組織」

小松和人（金沢大学・医学部附属病院・助手）
並木幹夫（金沢大学・医学部・教授）
横山 修（金沢大学・医学部附属病院・講師）
高 栄哲（金沢大学・医学部附属病院・助手）

「研究協力者」

水野宏昭（金沢大学大学院薬学研究科医療薬学専攻）

「研究経費」(千円)

平成9年度	1,900千円
平成10年度	900千円
計	2,800千円

「研究発表」

(1) 学会誌等

Komatsu, K, Ishiura, Y, Nakamura, Mita E, Mizuno H, Koh E, Yokoyama O, Namiki M, Aoki M, Morishita R and Higaki J: An antisense to NMDA-R1 relieves decrease in bladder capacity after focal cerebral infarction in rats. *Neurourol Urodyn* 16: 469-470, 1997.

Yokoyama, O, Ihiura, Y, Komatsu, K, Mita, E, Nakamura, Y, Kunimi, K, Morikawa, K and Namiki, M: Effects of MK-801 on bladder overactivity in rats with cerebral infarction. *J. Urol* 159: 571-576, 1998.

Yokoyama, O, Komatsu, K, Ishiura, Y, Nakamura, Y, Morikawa, K and Namiki, M: Change in bladder contractility associated with bladder overactivity in rats with cerebral infarction. *J. Urol* 159: 577-580, 1998.

水野宏明：脳梗塞ラットの過活動型膀胱発生機序に関する薬理学的検討。金沢大学大学院薬学研究科医療薬剤学専攻医療薬剤学講座学位論文，1998

(2) 口頭発表

老人泌尿器科研究会 1997/5/31 岡山

脳梗塞ラットの頻尿に対するCa拮抗剤の効果

中村靖夫 横山 修 小松和人 石浦嘉之 三田絵子 並木幹夫 永嵩 晃
子 紺谷 仁

International Continence Society 1997/9/23~1996/9/36 Yokohama
An antisense to NMDA-R1 relieves decrease in bladder capacity after focal cerebral infarction in rats Kazuto Komatsu Komatsu Yasuyuki Ishiura Yasuo Nakamura Eiko Mita Hiroaki Mizuno Eitetsu Koh Osamu Yokoyama Mikio Namiki Motokuni Aoki Ryuichi Morishita Jitsuo Higaki

International Continence Society 1997/9/23~1996/9/36 Yokohama
Pharmacological study of voiding dysfunction induced by cerebral infarction in rats Yasuyuki Ishiura Ishiura Osamu Yokoyama Kazuto Komatsu Yasuo Nakamura Eiko Mita Hiroaki Mizuno Mikio Namiki

日本神経因性膀胱学会 1997/9/23 横浜

脳梗塞ラットにおける排尿反射亢進の発生メカニズムに対するグルタミン酸の関与について 水野宏昭 みずの 横山 修 小松和人 石浦嘉之 中村靖夫 三田絵子 宮本謙一 並木幹夫 William C. de Grout

日本神経因性膀胱学会 1997/9/23 横浜
脳梗塞ラットの頻尿に対するK channel openerの効果 中村靖夫 なかむら 横
山 修 小松和人 石浦嘉之 三田絵子 並木幹夫 辻 寿二 紺谷 仁

北陸排尿障害研究会 1998/7/12 金沢
神経因性膀胱症例における尿道括約筋機能の膀胱への影響について
横山 修 小松和人 石浦嘉之 中村靖夫 三田絵子 北川育秀 児玉浩一
並木幹夫

日本小児泌尿器科学会 1998/7/3~1998/7/4 札幌
二分脊椎小児における尿道括約筋機能の膀胱への影響について
横山 修 小松和人 石浦嘉之 中村靖夫 三田絵子 北川育秀 児玉浩一
並木幹夫

日本泌尿器科学会中部総会 1998/12/4~1998/12/5 四日市 Type III腹圧性
尿失禁に対する尿道スリング手術の経験
児玉浩一 横山 修 小松和人 石浦嘉之 中村靖夫 三田絵子 並木幹夫
小泉久志 長谷川 徹

日本泌尿器科学会総会 1998/4/8~1998/4/11 鹿児島
ラット中大脳動脈閉塞モデルの過活動型膀胱に及ぼすOP-1206・ α CDの効果
蟹江小葉子 水野宏昭 石浦嘉之 小松和人 横山 修 並木幹夫

日本泌尿器科学会総会 1998/4/8~1998/4/11 鹿児島
脳梗塞モデルの過活動型膀胱に対するK channel openerの効果
中村靖夫 横山 修 小松和人 石浦嘉之 三田絵子 並木幹夫 辻 寿二
紺谷 仁

日本泌尿器科学会総会 1998/4/8~1998/4/11 鹿児島
ラット脳梗塞モデルの過活動型膀胱発生にグルタミン酸受容体が関与する
小松和人 水野宏昭 横山 修 石浦嘉之 三田絵子 中村靖夫 並木幹夫
William C. de Grout

K. Komatsu, Y. Ishiura, Y. Nakamura, E. Mita, H. Mizuno, E. Koh,
Y. Yokoyama, M. Namiki, M. Aoki*, R. Morishita*, J. Higaki*

Department of Urology, Kanazawa University Medical School,
Kanazawa, Japan, *Department of Geriatric Medicine, Osaka
University Medical School, Suita, Japan

AN ANTISENSE TO NMDA-R1 RELIEVES DECREASE IN BLADDER CAPACITY
AFTER FOCAL CEREBRAL INFARCTION IN RATS

AIM OF STUDY

Glutamate has been implicated as a transmitter in bulbospinal excitatory pathways arising in the region of the pontine micturition center (1). This effect of glutamate is reportedly mediated by N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) glutamatergic receptors. Glutamate, acting through the NMDA receptors, also contributes to neural death following cerebral vascular occlusion. Therefore, we hypothesize that glutamate and NMDA receptor channels may play an important role in evoking the detrusor hyperreflexia or small bladder capacity after cerebrovascular disease. To evaluate our hypothesis, we examined the effect of an antisense oligodeoxynucleotide to NMDA-R1 on the bladder function after cerebral infarction in rats.

METHODS

Male Sprague-Dawley rats (250-300 g) were used. Focal cerebral infarction was produced by permanent left middle cerebral artery occlusion (MCAO) using 4-0 nylon monofilament thread introduced through the left internal carotid artery into the origin of the left middle cerebral artery (2, 3). An 18-mer phosphodiester antisense oligodeoxynucleotide (AsODN) to NMDA-R1 receptor, 5'-CATGACCTCCGGGCACAG-3', Codon No. -15 ~ +3, was used. For an effective delivery into the central nervous system, AsODN was treated with a hemagglutinating virus of Japan (HVJ)-liposome vector (4). Ten μ l of HVJ-liposome AsODN at a final concentration of 10 μ M was infused directly into the 4th cerebroventricle via the skull of the rats 2 days before MCAO. Cystometrography performed on unanesthetized rats was studied before AsODN infusion, i.e. 2 days before MCAO, 1 day before MCAO, and 1 day and 4 days after MCAO. Controls were rats infused with 10 μ l of balanced salt solution instead of AsODN, and with MCAO performed in the same manner.

RESULTS AND CONCLUSIONS

One day after AsODN infusion (1 day before MCAO), the bladder capacity of the rats had not changed significantly, and 1 day after MCAO, the bladder capacity of control rats had become smaller than before MCAO ($p < 0.05$). On the other hand, the bladder capacity of rats with AsODN infusion did not change after MCAO and was significantly larger than that of control rats ($p < 0.05$). Four days after MCAO,

the bladder capacity of control rats and rats with AsODN infusion had become significantly smaller than before MCAO, without any significant difference between the two groups.

Our results indicate that glutamate, acting via NMDA-receptors, may participate in the pathophysiology of voiding dysfunction after cerebrovascular disease and that administration of an antisense oligodeoxynucleotide to NMDA receptors, even for a short period, can relieve the decrease in bladder capacity after cerebral infarction. This experiment also indicates the possibility of an antisense strategy for treatment of incontinence associated with ischemic infarction. Further study is necessary to determine how to prolong the effect of AsODN after gene transfer into the central nervous system.

REFERENCES

- 1 J Pharmacol Exp Ther 265:844, 1993.
- 2 Stroke 20:84, 1989.
- 3 Jpn J Urol 87:1221, 1996.
- 4 J Biol Chem 266:3361, 1989.