

学位授与番号	医博甲第1493号		
学位授与年月日	平成13年9月30日		
氏名	児玉浩一		
学位論文題目	Contribution of cerebral nitric oxide to bladder overactivity after cerebral infarction in rats (ラット脳梗塞後にみられる膀胱過活動に対する脳一酸化窒素の関与)		
論文審査委員	主査	教授	加藤 聖
	副査	教授	山下 純宏
		教授	山田 正仁

内容の要旨及び審査の結果の要旨

最近の医療技術の急激な進歩によって脳卒中による死亡率は低下しているが、脳卒中後の尿失禁を主体とする排尿障害は大きな社会問題となっている。しかし、これまで排尿障害の病態機序の解明は十分にすすんでいない。一方、一酸化窒素（以下NOと略する）は体内のホメオスタシスを保つための重要な神経伝達物質および神経調節物質である。近年、尿路におけるNOの関与が報告されているが、NOが脊髄より上位中枢で排尿に関与しているという報告はない。

本研究の目的は、左中大脳動脈閉塞によって引き起こされる神経因性膀胱のモデルを作成し、排尿機能を調節する脊髄より上位の中枢神経系におけるNOの関与を明らかにすることにある。

Sprague-Dawley系雌性ラットに膀胱瘻を作成し、左中大脳動脈閉塞を行った結果、膀胱容量は30分後には 0.50 ± 0.04 mlから 0.23 ± 0.02 mlへ有意に減少した。一方、偽手術により膀胱容量は変化せず、偽手術3時間後に非選択的NO合成酵素阻害薬N^o-nitro-arginine methyl ester (L-NAME) ($15-150 \mu\text{g/kg}$)を右側脳室投与しても、膀胱容量に変化は見られなかった。これに対し、左中大脳動脈閉塞3時間後にL-NAME($15-150 \mu\text{g/kg}$)を投与した結果、15あるいは $50 \mu\text{g/kg}$ の用量で膀胱容量は有意に増大し、閉塞前の膀胱容量まで回復した。L-NAME ($50 \mu\text{g/kg}$)を中大脳動脈閉塞0.5時間前、1時間後、3時間後あるいは5時間後に単回投与した結果、閉塞3あるいは5時間後の投与で膀胱容量の有意な増大がみられた。選択的神経型NO合成酵素阻害薬1-(2-trifluoromethylphenyl)imidazole(TRIM)($0.001-1\text{ng/kg}$)を右側脳室投与した結果、中大脳動脈閉塞後の膀胱容量は濃度依存的に増大した。左中大脳動脈閉塞12時間後に2% 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride 染色し脳梗塞体積を計測した結果、いずれの薬剤の投与でも脳梗塞体積に変化は認められなかった。NO donerであるFK-409($5 \mu\text{g/rat}$)を投与した結果、左中大脳動脈閉塞後の膀胱容量は10-15分後一過性に減少した。

以上の結果から、脳梗塞後の排尿反射亢進において脊髄より上位の中枢神経系のNOが重要な役割を担っており、NOに感受性のある中枢機構の存在が示唆された。本研究は、脳梗塞後の排尿反射亢進の発生機序の解明に大きく寄与する労作と評価された。