

医論第193号

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Intrathecal glutamate promotes glycinergic neuronal activity and inhibits the micturition reflex in urethane-anesthetized rats

(ラットにおけるグルタミン酸髄腔内投与はグリシン作動神経を促進し排尿を抑制する)

氏名 安次富 勝博 

【目的】中枢神経においてグルタミン酸は主要な興奮性神経伝達物質であり、グリシンは抑制性神経伝達物質である。これまでに、橋の排尿中枢にグルタミン酸を微量投与すると排尿が起こることや、グルタミン酸受容体遮断薬のひとつであるMK-801を静脈投与または脊髓髄腔内投与すると排尿が抑制されることが報告されている。また、私たちは正常ラットの脊髓髄腔内にグリシンを投与すると腰仙髄中のグルタミン酸濃度が低下して排尿が抑制されることや、弛緩性麻痺状態の脊髓損傷慢性期ラットの腰仙髄のグリシン濃度は正常に比べて低下しており、その状態でグリシンを脊髓髄腔内投与すると排尿は抑制されるが、腰仙髄のグルタミン酸濃度に変化がなかったことを報告してきた。これらの結果は、脊髓のグリシンニューロンは排尿反射の抑制に重要な役割を担っていると同時に、脊髓のグルタミン酸ニューロンとグリシンニューロンには相互関係があることを示唆する。そこで、

本研究では、排尿反射、グルタミン酸ニューロンやグリシンニューロン活動に対するグルタミン酸の役割を明らかにするため、正常または脊髄損傷急性期ラットの脊髄髄腔内にグルタミン酸またはグルタミン酸受容体遮断薬（MK-801）を投与し、膀胱活動や脊髄のグルタミン酸およびグリシン値の変化を検討した。

【方法】ウレタン麻酔下の正常または脊髄損傷急性期ラットで等容量性膀胱内圧測定を行い、グルタミン酸またはMK-801を脊髄髄腔内へ投与して、投与前後の膀胱活動を比較した。また、グルタミン酸またはMK-801の脊髄髄腔内投与後に腰仙髄を摘出し、組織中のグルタミン酸とグリシン値を測定した。

【結果】正常ラットでは、グルタミン酸（100 μg ）またはMK-801（3 - 100 μg ）を脊髄髄腔内へ投与すると膀胱収縮間隔が延長し、膀胱収縮圧が低下した。脊髄損傷急性期ラットでは膀胱収縮は見られず、薬剤投与によっても膀胱活動に変化はなかったが、腰仙髄中のグリシン値

は増加していた。また、正常ラットでグルタミン酸（0.3 - 100 μg ）を脊髄髄腔内へ投与すると腰仙髄中のグリシン値が増加した。一方、正常または脊髄損傷急性期ラットで MK-801（3 - 100 μg ）を脊髄髄腔内へ投与すると腰仙髄中のグルタミン酸およびグリシン値が減少した。

【結論】 これらのことから、グルタミン酸ニューロンは腰仙髄のグルタミン酸ニューロンとグリシンニューロンの両方に興奮性投射しており、グルタミン酸ニューロンはグリシンニューロンを活性化することで排尿反射を抑制している。

平成20年12月3日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	*論文博第	号	氏名	安次富 勝博
論文審査委員	審査日	平成20年12月2日		
	主査教授	辺 倉 毅		
	副査教授	坂 梨 又 郎		
	副査教授	吉 井 興 志 彦		
(論文題目) Intrathecal glutamate promotes glycinergic neuronal activity and inhibits the micturition reflex in urethane-anesthetized rats.				
(論文審査結果の要旨) 上記論文に関して慎重に検討し、以下のような結果を得た。 【目的】 中枢神経においてグルタミン酸は主要な興奮性神経伝達物質であり、グリシンは抑制性神経伝達物質である。本研究では、脊髄におけるグルタミン酸の排尿反射に及ぼす影響と、グルタミン酸ニューロンおよびグリシンニューロンに対する作用を明らかにするために、正常または脊髄損傷急性期ラットの脊髄髄腔内にグルタミン酸またはグルタミン酸受容体遮断薬(MK-801)を投与し、膀胱活動や脊髄のグルタミン酸およびグリシン値の変化を検討した。 【研究内容】 ウレタン麻酔下の正常または脊髄損傷急性期ラットで等容量性膀胱内圧測定を行い、グルタミン酸またはMK-801を脊髄髄腔内へ投与して、投与前後の膀胱活動を比較した。また、グルタミン酸またはMK-801の脊髄髄腔内投与後に腰仙髄を摘出し、組織中グルタミン酸とグリシン値を測定した。 【研究成果の意義と学術的水準】 正常ラットでは、グルタミン酸またはMK-801を脊髄髄腔内へ投与すると膀胱収縮間隔が延長し、膀胱収縮圧が低下し、脊髄損傷急性期ラットでは腰仙髄中のグリシン値は増加しており、膀胱収縮は見られず、両薬剤投与によっても膀胱活動に変化はなかった。また、正常ラットでグルタミン酸を髄腔内投与すると腰仙髄中のグリシン値が増加した。一方、正常または脊髄損傷急性期ラットでMK-801を髄腔内投与すると腰仙髄中のグルタミン酸およびグリシン値が減少した。これらのことから、グルタミン酸ニューロンは腰仙髄のグルタミン酸ニューロンとグリシンニューロンの両方に興奮性投射しており、グルタミン酸ニューロンはグリシンニューロンを活性化することで排尿反射を抑制していることが示された。これは、排尿反射に対する脊髄グリシンニューロンの重要性を見出した内容であり、国際的に評価できるものと考えられる。 以上により、本研究は学位授与に十分に値するものであると判断した。				

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
3 *印は記入しないこと。