

# 25PB-am083

ストレス関連ペプチドのボンベシンにより中枢性に誘発される頻尿には脳内セロトニン神経系が関与する

○清水 孝洋<sup>1,2</sup>, 清水 翔吾<sup>1</sup>, 和田 直樹<sup>2</sup>, 高井 峻<sup>2</sup>, 清水 信貴<sup>2</sup>, 東 洋一郎<sup>1</sup>, 嘉手川 豪心<sup>2</sup>, 馬嶋 剛<sup>2</sup>, 吉村 直樹<sup>2</sup>, 齊藤 源顕<sup>1</sup> (高知大医・薬理,<sup>2</sup>ピッツバーグ大医・泌尿器科)

【目的】過活動膀胱等の膀胱機能障害がストレスにより増悪する事が知られているが、詳細な脳内機序は不明である。我々はストレス反応に関与する神経ペプチド、ボンベシン (BB) が中枢性に排尿反射を亢進する事を明らかにした。脳内 BB がストレス条件下にてセロトニン (5-HT) 神経系の興奮を修飾するとの報告から、本研究では BB による頻尿誘発の脳内機序を脳内 5-HT 神経系との関連で解析した。

【方法】ウレタン麻酔下 (1.0 g/kg, ip) の SD 系雄性ラットを用い、膀胱内圧測定 (CMG) 用カテーテル挿入 3 時間後、BB または各 5-HT 受容体遮断薬を脳室内投与し、CMG を行った。①5-HT 生合成酵素阻害薬 PCPA を 2 日間前処置して (200 mg/kg/day, ip) 脳内 5-HT 枯渇モデルを作成し、その翌日 BB を投与した。②5-HT<sub>1A</sub> 遮断薬 (0.1 or 0.3 μg/rat), 5-HT<sub>2</sub> 遮断薬 (0.3 or 1 μg/rat) または 5-HT<sub>7</sub> 遮断薬 (0.1 or 0.3 μg/rat) の前処置を BB 投与 30 分前に行った。

【結果】①PCPA 非投与群では BB (0.03 nmol/rat) は最大排尿時圧には影響を与えずに排尿間隔 (ICI) を有意に短縮したが、PCPA 投与群ではこの ICI 短縮は有意に抑制された。②低用量 BB (0.01 nmol/rat) は ICI に有意な影響を与えなかった。一方 5-HT<sub>1A</sub> 遮断薬投与群ではこの低用量 BB により有意な ICI 短縮が観察され、本遮断薬により BB の ICI 短縮作用増強が惹起された。また 5-HT<sub>7</sub> 遮断薬前処置は BB (0.03 nmol/rat) による ICI 短縮を有意に抑制したが、5-HT<sub>2</sub> 遮断薬前処置ではその様な抑制作用は見られなかった。

【結語】5-HT<sub>1A</sub> 受容体は 5-HT 遊離に対する負のフィードバック制御に関与する事から、BB は脳内 5-HT 神経系を介して中枢性に排尿反射を亢進する事が示唆され、またその反応に少なくとも脳内 5-HT<sub>7</sub> 受容体が関与すると考えられる。