



Therapeutic effects of KCC2 chloride transporter activation on detrusor overactivity in mice with spinal cord injury

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-04-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 渡邊, 恭平 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004364

論文審査の結果の要旨

GABA は、脊髄を含む中枢神経系の最も主要な抑制性神経伝達物質である。しかし、脊髄損傷 (spinal cord injury: SCI) などの病的状態では興奮性に変化することがある。本研究では、膀胱を神経支配する遠心性経路の起点である腰仙脊髄の仙骨副交感神経核 (SPN) における K^+ -Cl⁻共輸送体 2 (KCC2) の発現低下が、細胞の過興奮性を引き起こし、神経因性の排尿筋過活動 (detrusor overactivity: DO) に関与するかを検討した。

本研究計画は、浜松医科大学動物実験委員会の審査承認を得て行われた。実験には C57BL6 雌マウスを使用し、sham 手術群 (spinal intact: SI) 群、及び SCI (Th8-9) 群をランダムに分け、vehicle あるいは KCC2 の選択的活性剤である CLP290 を経口投与した 4 群 (SI-vehicle、SI-CLP290、SCI-vehicle、SCI-CLP290) で比較を行った。

畜尿時の無排尿収縮の頻度および振幅、L6-S1 の脊髄標本における c-fos 陽性細胞数は、SI-vehicle 群と比較し、SCI-vehicle 群では有意に増加したが、SCI-CLP290 群では有意差を認めなかった。同標本の KCC2 の免疫染色では、SPN ニューロンにおける KCC2 の染色強度は、SI-vehicle 群と比較し、SCI-vehicle 群で有意に低下したが、SCI-CLP290 群では SI-vehicle 群と同程度まで回復した。SPN ニューロンにおける発火活動では、SCI マウスにおいて、求心性神経線維への電気刺激により SI マウスでは見られない発火頻度の漸増現象が確認され、CLP290 の投与により抑制された。以上のことから、SCI マウスで生じる DO は、SPN ニューロンでの KCC2 の発現低下が関与し、KCC2 の活性化により DO が改善する可能性が示唆された。

審査委員会では、SCI マウスで生じる DO は、SPN ニューロンでの KCC2 の発現低下で生じることを世界で初めて明らかとした点を高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 佐藤 康二

副査 黒住 和彦

副査 鈴木 優子