

## 綜 説

## タキキニンと排尿調節

石塚 修\* 井川靖彦 西沢 理

信州大学医学部泌尿器科学教室

## Tachykinins and Micturition Control

Osamu ISHIZUKA, Yasuhiko IGAWA and Osamu NISHIZAWA

*Department of Urology,  
Shinshu University School of Medicine***Key words:** tachykinins, micturition control, overactive bladder, urinary incontinence

タキキニン, 排尿調節, 過活動膀胱, 尿失禁

## I はじめに

ニューロペプチドは主に神経組織に内在し、著しい生物活性を有するペプチドの総称である。主に神経伝達機能との関わりが注目されているが、これらの多くは中枢神経系機能のみならず、末梢での平滑筋、心臓血管系への作用も有している。遺伝子・蛋白工芸技術の進歩に伴い、ニューロペプチドに関連する分野の急速な発展が期待されている。本稿では、ニューロペプチドの中でも、主に痛み刺激等の伝達に関与するといわれているタキキニンに注目し、その排尿機構への関わりを主に述べる。タキキニンの排尿への関与には特徴があり、健康な状態ではあまり関与しないとされているが、排尿神経支配もしくは膀胱・尿道自体に何らかの病変が生じて頻尿・尿失禁などをおこす場合には関与することが知られている<sup>1)2)</sup>。タキキニンの排尿に関する神経伝達物質としての働きには、主に神経線維の中でも、無髄性のC線維が関与しているため、別に「眠っていたC線維が活性化される」とも表現される<sup>3)</sup>。本稿においてはタキキニンとはどのようなもので、どのように排尿に関わりを持つてくるのかを正常状態、病的状態について述べる。

## II タキキニンとはなにか

タキキニンは1931年に von Euler と Gaddum によってウマの脳と小腸から血圧降下と腸管収縮因子として抽出されたP物質 (Substance P, SP) が最初である。その後、両生類や軟体動物から同様の生理活性を有するポリペプチドが抽出されたが、1971年に Leemann らにより SP のアミノ酸配列が決定され、SP と同様の生理活性をもつポリペプチド群はタキキニン類と総称されるようになった<sup>4)</sup>。1983年に Kanagawa ら<sup>5)</sup>、1984年に Kimura ら<sup>6)</sup>がブタ脊髄よりそれぞれ2種類のタキキニン類を発見した。その後、1986年にモントリオールで開かれた第31回 International Congress of the International Union of Physiological Sciences の Satellite Symposium Substance P and Neurokinins で、それらの物質は Neurokinin A (NKA), Neurokinin B (NKB) とすることが提唱された<sup>4)</sup> (図1)。TiPS Nomenclature (1999) によると、それぞれの受容体作動薬、拮抗薬は現在、図2のように分類されている。SP は NK1受容体へ主に作用し、NKA は NK2受容体へ、NKB は NK3受容体へ作用する。ここで注意が必要な点は、NK1受容体へ作用するのは主に SP ではあるが、SP のみならず、一部 NKA や NKB も作用する点である。このことは、NK2およびNK3受容体に作用する NKA や NKB に

\* 別刷請求先: 石塚 修 〒390-8621  
松本市旭 3-1-1 信州大学医学部泌尿器科

Substance P	: H - Arg - Pro - Lys - Pro - Gln - Gln - PHE - Phe - GLY - LEU - MET - NH <sub>2</sub>
Neurokinin A	: H - His - Lys - Thr - Asp - Ser - PHE - Val - GLY - LEU - MET - NH <sub>2</sub>
Neurokinin B	: H - Asp - Met - His - Asp - Phe - PHE - Val - GLY - LEU - MET - NH <sub>2</sub>

図1 タキキニンのそれぞれの構造式

## Tachykinin Receptors

Nomenclature	NK1	NK2	NK3
Other Names	Substance P	Substance K	Neurokinin B
Potency Order	SP>NKA>NKB	NKA>NKB>>SP	NKB>NKA>SP
Selective agonists	SP METHYLESTER [Sar <sub>6</sub> ,Met(O <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> ]SP [Pro <sub>8</sub> ]SP Septide	[β-Ala <sub>6</sub> ]NK-4-10 [Lys <sub>6</sub> ,MeLeu <sub>8</sub> ,Mle <sub>10</sub> ]NKA-4-10 GR64349	Senktide [MePhe <sub>7</sub> ]NKB
Selective antagonists	L742694 SR140333 LY303870 CP99994 RP67580	GR94800 GR159897 SR48968 MEN10627 MEN11420	SR142802 SB223412 PD157672

図2 タキキニン受容体 (TiPS Receptor Nomenclature 1999より引用)

おいても同様である。

### III タキキニンの分布

神経系におけるタキキニンの作用は脊髄レベルでは、大塚らが、SPは特に痛覚系伝達における一次知覚ニューロンの神経伝達物質として働くことを報告している<sup>7)8)</sup>。また、脳内におけるSPの分布に関する検討は免疫組織化学やラジオイムノアッセイによって詳細に行われ、SP陽性細胞および神経終末が脳内に幅広く分布し、また数々の神経投射路の存在も示された<sup>9)10)</sup>。ただし、タキキニンの構造はそれぞれ非常に類似しているため抗SP抗体がSPだけを特異的に認識しているとは限らず、NKAやNKBも認識している可能性を考えなければならない<sup>4)</sup>。また、SPに特異的な合成オリゴヌクレオチドプローブを用いた *in situ* ハイブリダイゼーション法では、プレプロタキキニンA (PPT-A) 遺伝子から転写後のRNA前駆体のスプライシングの違いにより生じる3種類のmRNAをそれぞれ認識できない。このことはタキキニンの神経回路を考える上で一つの細胞内でSPのみ、NKAのみ、さらにSP、NKAの共存といった三つの可能性の検討が必要であることを示している<sup>4)</sup>。抗SP抗体を用いた免疫組織化学により明らかにされたSP陽性細胞ならびに線維

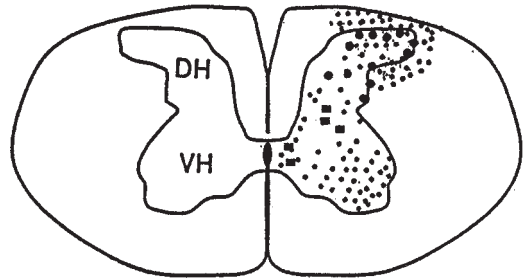


図3 脊髄レベルのタキキニン受容体の分布 (文献4より引用)

大きい黒丸はタキキニン陽性細胞，小さい黒丸はタキキニン陽性線維，VHは前角，DHは後角。

の脳内の局在の結果<sup>4)9)10)</sup>と *in situ* ハイブリダイゼーション法によると陽性細胞は中隔野，線条体，視床下部，扁桃体，脚間核，上丘，下丘，中心灰白質，背外側被蓋野，縫線核群等の脳内の広い領域に存在し、特に視床下部の腹内側核には非常に高密度な存在が認められる。一方、陽性線維の終末は線条体，視床下部，下位脳幹等の脳内の広い領域にみられ、特にSP免疫陽性終末は黒質や脊髄後角に非常に高密度に存在する(図3)。SP免疫陽性細胞の分布と、*in situ* ハイブ

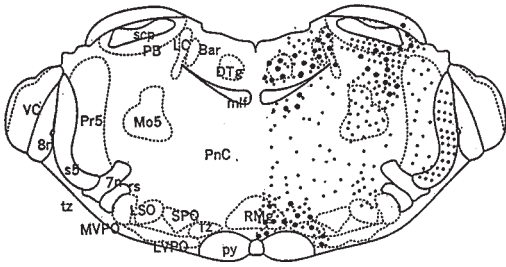


図4 青斑核付近のタキキニン受容体の分布  
(文献4より引用)  
LCが青斑核。

リダイゼーション法によるSPならびにNKB mRNA産生細胞の脳内分布は一致しているが、従来免疫陽性細胞が存在しないか、もしくは非常に少ないとされていた嗅球や視床、大脳皮質にもかなりのmRNAの発現が認められている<sup>11)</sup>。また、特定の領域においてはSPのみ、NKBのみのmRNAの発現が見られる場合がある。SPのみのケースとして不確帯、室傍核背側部、視床下部背内側核、前乳頭体核、上乳頭体核、腹側被蓋野、上丘の深部灰白層、視神経層、下丘、青斑核(図4)、脚傍核、不確縫線核以外の縫線核群、延髄の網様体、孤束核がある。NKBのみのケースとしては非常に少数であるが梨状葉、海馬の吻側部、扁桃体のintercalated, bed nu. of the accessory tract、乳頭体の外側核、不確縫線核がある<sup>4)</sup>。膀胱レベルでは、ラットにおいてSPはカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)とともに排尿筋および膀胱粘膜下に分布していることが知られているが<sup>11)</sup>、ヒトにおいては膀胱粘膜下にSP、CGRPは認めるものの血管周囲に多く、排尿筋には少ないと報告されている<sup>12)</sup>。神経支配の標的器官のひとつである膀胱においては、神経終末より放出されたタキキニンに対する受容体の分布が注目されている。その局在は免疫組織学的検査法にてラット<sup>13)</sup>およびヒト<sup>14)</sup>において証明されている。特にヒトの膀胱においては、NK2受容体が血管周囲には少ないのに比べて、排尿筋に多く存在し、NK1受容体は排尿筋にはあまりみられないと最近報告された<sup>14)</sup>。このことより、NK2受容体が排尿筋収縮に関わるものとして重要視されるかもしれない。

#### IV 排尿とタキキニンの関わり

末梢の膀胱レベルから、脊髄レベル、中枢レベルへ

と正常な状態でのタキキニンと排尿の関わりを述べる<sup>15)</sup>。

#### A 膀胱レベルにおいて

*In vitro*の実験においては、ヒトの膀胱においてタキキニンは収縮効果を持っている<sup>16)~19)</sup>。それぞれのタキキニンの薬剤活性の強さとしては、NKA>NKB>>SPと報告されている<sup>18) 20)</sup>。このことはヒトの膀胱においては、タキキニンによる排尿筋収縮においてはNK2受容体を主に介したものであると考えられ、Burcherらの受容体局在の結果<sup>14)</sup>に矛盾しないものである。*In vitro*の実験においては、1995年にIshizukaらが覚醒無麻酔状態のラットで膀胱内圧検査を行いながら、膀胱内にそれぞれの種類のタキキニンを入れ、排尿への影響を報告している<sup>21)</sup>。いずれのタキキニンの場合も排尿が誘発されたと報告しているが、その薬剤活性はNKA>NKB=SPであり、NKAが最も強かった点においては、以前の*in vitro*の実験結果と矛盾しないものであった。この場合の排尿の誘発は粘膜下のNK受容体を介して排尿の神経反射弓が活性化されたものと考えられる。また、膀胱動脈へ直接それぞれのタキキニンを投与した場合は排尿へどのような影響がでるのであろうか。Ishizukaら<sup>21)</sup>の報告によれば、NKA>NKB>SPの順で排尿への影響がみられる。この場合の薬剤活性には、膀胱内へ注入した場合に比べると若干の相違を認める。その原因としては粘膜下の受容体のみならず排尿筋へ直接働く要素および神経節に作用する要素も加味されているものと推測している。

#### B 脊髄レベルにおいて

それでは、脊髄排尿中枢レベルではどのような役割を果たしているのであろうか。Ishizukaらは脊髄排尿中枢レベルにおいて、正常ラットの排尿に関わる役割は軽度存在すると報告している<sup>22)</sup>。具体的には脊髄排尿中枢レベルでそれぞれの受容体拮抗薬を投与すると、NK1>NK2受容体拮抗薬の順で排尿が抑制されると報告されている(NK3受容体作動薬の役割については評価されておらず今後の研究が期待される)。

#### C 中枢レベルにおいて

タキキニンが脊髄より高位の中枢神経系レベルで排尿にどのように関与するかについては不明な点が多く、また、中枢神経系の機能検査においては麻酔薬および拘束下でデータをとったかどうかにより、その検査結果は異なる可能性が否定できない<sup>23) 24)</sup>。Ishizukaら<sup>25)</sup>、Gu<sup>26)</sup>らの無麻酔、無拘束下でのラットでの膀胱機能

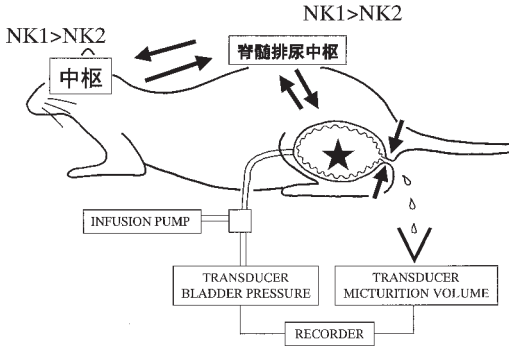


図5 タキキニンと下部尿路閉塞

下部尿路閉塞に誘発された膀胱過活動は脊髓排尿中枢および大脳中枢レベルではNK1受容体が重要な役割を果たしている。

検査報告によると、少なくとも脳室内にNK受容体拮抗薬を投与して行った実験においては、脊髓排尿中枢レベルで投与した場合と同様な反応を認めると報告している。大脳中枢のどの部位に作用しているかは現段階においては明確に特定されていない。末梢でのL-dopaの代謝を抑制するCarbidopaをラットの腹腔内に前投薬して、L-dopaを同様に腹腔内に投与すると、L-dopaは血液・脳関門を通過しやすくなる。通過したL-dopaは主に中枢神経系の青斑核に作用することが知られているが、排尿に関しては排尿過活動がおこる<sup>27) 28)</sup>。この過活動は、脳室内に投与したタキキニン受容体拮抗薬で抑制されるとの報告もあり<sup>29)</sup>、この事実から推測すると、排尿に関与するタキキニン受容体は青斑核付近に一部存在するのではないかと考えられる。

### V 病的状態での排尿への関与

排尿に影響を及ぼす病態は、さまざまな病態が考えられる。今までタキキニン受容体と関連して報告された主な病態について述べる。

#### A 下部尿路閉塞とタキキニン受容体の関連

高齢化社会を迎えるにあたり、頻度の増加が懸念されている疾患のひとつに、前立腺肥大症に代表される下部尿路閉塞疾患がある。前立腺肥大症に伴う様々な臨床症状のひとつに頻尿がある。その原因には様々な要因が関与していると考えられるが、排出路の問題のために尿が出にくく、排尿筋が尿をなんとか排出させようとがんばる状態、つまり、排尿筋過活動の状態がその要因のひとつである<sup>30)</sup>。この状態は下部尿路閉

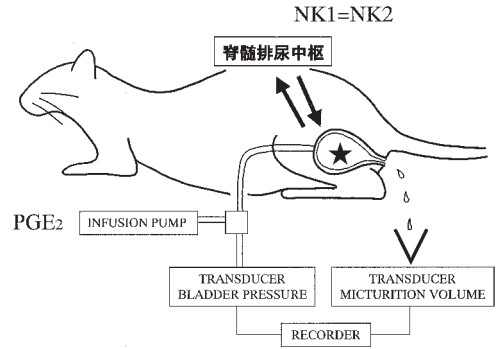


図6 タキキニンとプロスタグランディン

PGE2により誘発された膀胱過活動は脊髓排尿中枢、膀胱レベルではNK受容体が一部関与している。中枢レベルではまだ解明されていない。

塞が解除されると、多くの症例において過活動状態が消失し、頻尿・尿失禁の病態は改善する。しかしながら、排尿の改善はみられても、頻尿・尿失禁が依然として残る症例を臨床経験することがある<sup>31)</sup>。このような症例においては、下部尿路閉塞によって排尿筋もしくは排尿神経支配に不可逆性の変化が生じたと考えられる。Igawaらは主に排尿筋に<sup>32)</sup>、Steersらは、神経成長因子を介したC-fiber神経線維の変化を報告している<sup>33) 34)</sup>。Ishizukaらは、C-fiber神経線維の変化の中でも神経伝達物質のNK受容体の変化に注目した<sup>22)</sup>。下部尿路閉塞を作成して6週経過したラットは、排尿筋の肥厚、膀胱容量の増大とともに、閉塞を解除して膀胱内圧検査を行うと排尿筋過活動を認めるようになる<sup>35)</sup>。この過活動は脊髓排尿中枢レベルで投与したNK受容体拮抗薬で抑制されることを考えると<sup>22)</sup>

(図5)、この過活動を起す病態においては脊髓排尿中枢レベルにおいて一部、NK受容体が関与していることが考えられる。また、最近、大脳中枢レベルにおいてもNK受容体に同様な変化がおこっていることが報告された<sup>36)</sup>(図5)。このことは、下部尿路閉塞に伴う頻尿・尿失禁治療薬としてNK受容体拮抗薬の応用の可能性が考えられる。

#### B Prostaglandin E2 (PGE2) とNK受容体の関係

膀胱炎をはじめとする炎症状態にPG類は関与するといわれているが、そのなかでも排尿筋にもっとも影響があると考えられているPGE2<sup>37)</sup>とNK受容体との関係を述べる。

PGE2を直接、膀胱内に注入、もしくは膀胱動脈から投与すると膀胱過活動が誘発される。この過活動は



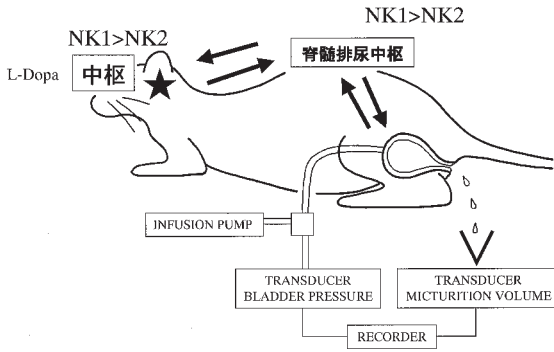


図7 中枢性膀胱過活動とタキキニン

L-dopa によって誘発された中枢性の膀胱過活動は脊髄排尿中枢および大脳中枢レベルではNK1受容体が重要な役割を果たしている。

膀胱動脈内に前投与したNK受容体拮抗薬により、一部抑制される<sup>38)</sup>(図6)。このことは粘膜下および排尿筋に存在するNK受容体を一部介した膀胱過活動と考えられる。

### C 中枢性に誘発された膀胱過活動とタキキニンの関与

パーキンソン病の責任病巣のひとつとして知られている青斑核を薬理的にL-dopaで刺激すると膀胱過活動がおこなうことが知られている<sup>25) 27) 28)</sup>。この過活動神経回路の解明はパーキンソン病に伴う頻尿・尿失禁の治療を方向づけるものと考えられる。脊髄内での伝達経路については、Ishizukaらは、脊髄排尿中枢レベルでは $\alpha 1$ アドレナリン受容体<sup>39)</sup>、およびNK受容体拮抗薬<sup>29)</sup>を投与するとその膀胱過活動が一部抑制されることより(図7)、それらの受容体が膀胱過活動に一部関与する可能性を報告している。また、脊髄より上の中枢神経系レベルにおいても同様の受容体が一部関与していることも近年報告されており<sup>25) 40)</sup>(図7)、それらの受容体に働く薬剤の治療への応用が期待される。

### VI 臨床応用の可能性

NK受容体の排尿に関する役割を述べてきたが、実際の臨床応用の可能性についてはいかがであろうか<sup>41)</sup>。

タキキニンに関連した治療法としては、カプサイシン<sup>42) 43)</sup>もしくはレジニフェラトキシン膀胱内注入療法<sup>44)</sup>がある。両薬剤ともに痛みを感知するC線維に作用すると考えられている。NK受容体を刺激するとタキキニンが一度に放出され<sup>45)</sup>、強い痛み(排尿に関し

ては激しい尿意切迫感、頻尿)が生じるが、刺激を続けると、逆に今度は刺激に反応しなくなる。神経伝達物質が枯渇することにより伝達がおこなわなくなる、いわゆる脱感作反応がおこなう。頻尿・尿失禁を呈する病的状態での膀胱過活動にはC線維が関与していることが知られているが、このC線維の働きを抑制するためにカプサイシンもしくはレジニフェラトキシン膀胱内注入療法が行われている。その臨床効果は脊髄損傷に伴う膀胱過反射もしくは多発性硬化症の脊髄病変のために生じた膀胱過反射の病態に特に有効であると報告されている<sup>42) 43)</sup>。近年はカプサイシンよりもレジニフェラトキシンの方がよく使用されるようになった<sup>44)</sup>。レジニフェラトキシンはカプサイシンの約1,000倍の薬剤活性をもち<sup>46) 47)</sup>、より受容体を選択性が高いと考えられている。実際の臨床では、膀胱内に入れた時の痛みがカプサイシンに比べると少ないと報告もあり<sup>44)</sup>、今後、より臨床応用される期待のある薬剤である。

タキキニン受容体拮抗薬を脊髄損傷のために膀胱過反射状態となったラットに静脈投与すると、過反射が抑制されたとの報告もあり<sup>48)</sup>、実際の臨床応用においては、内服薬としての効果が期待されるが、問題点としては血液-脳関門を十分に通過できるのかである。パーキンソン病の治療として、L-dopaを十分に責任病巣に作用させるために、末梢でのL-dopaの代謝を抑制するCarbidopaを前投与して、L-dopaが血液-脳関門を通過しやすいような工夫がなされている。タキキニン受容体拮抗薬も同様な原理が応用できれば、より効果的に頻尿・尿失禁治療薬として有用となるかもしれない。

### VII おわりに

排尿とタキキニンとの関係について概説した。病的排尿状態においては、交感神経系・副交感神経系の自律神経系の理解のみでは排尿障害の原因を説明できないことも多い。その原因としては、排尿神経回路にタキキニンをはじめとする他の様々な神経伝達物質が修飾を加え、また独自のかたちで関わりをもってきている可能性が考えられる。これらの機序の解明は、より有効な排尿障害治療薬の開発への道を開くものと思われる。

## 文 献

- 1) Maggi CA, Meli A: The sensory-efferent function of capsaicin-sensitive sensory neurons. *Gen Pharmacol* 19: 1-43, 1988
- 2) de Groat WC: Central neural control of the lower urinary tract. In: Bock G, Whelan J (eds), *Neurobiology of incontinence* (Ciba Foundation Symposium), pp 27-56, Chichesster: J Wiley and Sons Ltd 1990
- 3) Maggi CA: The role of peptides in the regulation of the micturition reflex an update. *Gen Pharmacol* 22: 1-24, 1991
- 4) 前野浩己, 木山博資: タキキニン作動性システム, 遠山正彌, 高辻功一 (編), 脳の神経活性物質・受容体アトラス, 第1版, pp 182-191, 医学書院, 東京, 1993
- 5) Kanagawa K, Minamino N, Fukuda A, Matsuo H: Neuromedin K: a novel mammalian tachykinin identified in porcine spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun* 114: 533-540, 1983
- 6) Kimura S, Goto K, Ogawa T, Sugita Y, Kanazawa I: Pharmacological characterization of novel mammalian tachykinins, neurokinin alpha and neurokinin beta. *Neurosci Res* 2: 97-104, 1984
- 7) Konishi S, Otsuka M: Excitatory action of hypothalamic substance P on spinal motoneurons of newborn rats. *Nature* 252: 734-735, 1974
- 8) Maggio JE: Tachykinins. *Annu Rev Neurosci* 11: 13-28, 1988
- 9) Ljungdahl A, Hokfelt T, Nilsson G: Distribution of substance P-like immunoreactivity in the central nervous system of the rat—I. Cell bodies and nerve terminals. *Neuroscience* 3: 861-943, 1978
- 10) Buck SH, Helke CJ, Burcher E, Shults CW, O'Donohue TL: Pharmacologic characterization and autoradiographic distribution of binding sites for iodinated tachykinins in the rat central nervous system. *Peptides* 7: 1109-1120, 1986
- 11) Sharkey KA, Williams RG, Schuitzbeg M, Dockray GJ: Sensory substance P-innervation of the urinary bladder: possible site of capsaicin in causing urine retention in rats. *Neuroscience* 10: 861-868, 1983
- 12) Smet PJ, Edyvane KA, Jonavicius J, Marshall VR: Neuropeptides and neurotransmitter-synthesizing enzymes in intrinsic neurons of the human urinary bladder. *J Neurocytol* 25: 112-124, 1996
- 13) Burcher E, Buck SH: Multiple tachykinin binding sites in hamster, rat and guinea-pig urinary bladder. *Eur J Pharmacol* 128: 165-177, 1986
- 14) Burcher E, Zeng XP, Strigas J, Shang F, Millard RJ, Moore KH: Autoradiographic localization of tachykinin and calcitonin gene-related peptide receptors in adult urinary bladder. *J Urol* 163: 331-337, 2000
- 15) Andersson KE: Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 45: 253-308, 1993
- 16) Erspamer V, Ronzoni G, Falconieri-Erspamer G: Effects of active peptides on the isolated muscle of the human urinary bladder. *Invest Urol* 18: 302-304, 1981
- 17) Kalbfleisch RE, Daniel EE: The role of substance P in the human urinary bladder. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 285: 238-248, 1987
- 18) Dion S, Corcos J, Carmel M, Drapeau G, Regoli D: Substance P and neurokinins as stimulants of the human isolated urinary bladder. *Neuropeptides* 11: 83-87, 1988
- 19) Maggi CA, Parlani M, Atolfi M, Santicioli P, Rovero P, Abelli L, Somma V, Giuliani S, Regoli D, Patacchini R, Meli A: Neurokinin receptors in the rat lower urinary tract. *J Pharmacol Exp Ther* 246: 308-315, 1988
- 20) Maggi CA, Patacchini R, Santicioli P, Turini D, Barbanti G, Beneforti P, Rovero P, Meli A: Further studies on the motor response of the human isolated urinary bladder to tachykinins, capsaicin and

- electrical field stimulation. *Gen Pharmacol* 20 : 663-669, 1989
- 21) Ishizuka O, Mattiasson A, Andersson KE : Tachykinin effects on bladder activity in conscious normal rats. *J Urol* 154 : 257-261, 1995
  - 22) Ishizuka O, Igawa Y, Lecci A, Maggi CA, Mattiasson A, Andersson KE : Role of intrathecal tachykinins for micturition in unanaesthetized rats with and without bladder outlet obstruction. *Br J Pharmacol* 113 : 111-116, 1994
  - 23) Yaksh TL, Durant PA, Brent CR : Micturition in rats : a chronic model for study of bladder function and effect of anesthetics. *Am J Physiol* 251 : R1177-R1185, 1986
  - 24) Yoshiyama M, Roppolo JR, de Groat WC : Alternation by urethane of glutamatergic control of micturition. *Eur J Pharmacol* 264 : 417-425, 1994
  - 25) Ishizuka O, Igawa Y, Nishizawa O, Andersson KE : Role of supraspinal tachykinins for volume and L-DOPA induced bladder activity in normal conscious rats. *Neurourol Urodyn* 19 : 101-109, 2000
  - 26) Gu BJ, Ishizuka O, Igawa Y, Nishizawa O, Andersson KE : Role of supraspinal tachykinins for micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 361 : 543-548, 2000
  - 27) Sillén U, Rubenson A, Hjälmås K : Evidence for a central monoaminergic influence on urinary bladder control mechanism. *Scand J Urol Nephrol* 13 : 265-268, 1979
  - 28) Sillén U : Central neurotransmitter mechanisms involves in the control of urinary bladder function. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 58 : 1-45, 1980
  - 29) Ishizuka O, Mattiasson A, Andersson KE : Effects of neurokinin receptor antagonists on L-dopa induced bladder hyperactivity in normal conscious rats. *J Urol* 154 : 1548-1551, 1995
  - 30) Andersen JT : Detrusor hyperreflexia in benign infravesical obstruction. A cystometric study. *J Urol* 115 : 532-534, 1976
  - 31) McGuire EJ : Detrusor response to outlet obstruction. *World J Urol* 2 : 208-210, 1984
  - 32) Igawa Y, Mattiasson A, Andersson KE : Micturition and premicturition contraction in unaesthetized rats with bladder outlet obstruction. *J Urol* 151 : 244-249, 1994
  - 33) Steers WD, Ciambotti J, Erdman S, de Groat WC : Morphological plasticity in efferent pathways to the urinary bladder of the rat following urethral obstruction. *Neuroscience* 10 : 1943-1951, 1990
  - 34) Steers WD, Ciambotti J, Etzel B, Erdman S, de Groat WC : Alterations in afferent pathways from the urinary bladder of the rat in response to partial urethral obstruction. *J Comp Neurol* 310 : 401-410, 1991
  - 35) Mattiasson A, Ekstrom J, Larsson B, Uvelius B : Changes in the nervous control of the rat urinary bladder induced by outflow obstruction. *Neurourol Urodyn* 6 : 37-45, 1987
  - 36) Ishizuka O, Gu B -J, Igawa Y, Nishizawa O, Andersson KE : Roles of central tachykinin receptors for micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn* 18 : 392, 1999
  - 37) Andersson KE : Pharmacology of lower urinary tract smooth muscle and penile erectile tissue. *Pharmacol Rev* 45 : 253-308, 1993
  - 38) Ishizuka O, Mattiasson A, Andersson KE : Prostaglandin E2-induced, bladder hyperactivity in normal conscious rat. Involvement of tachykinins? *J Urol* 153 : 2034-2038, 1995
  - 39) Ishizuka O, Persson K, Mattiasson A, Naylor A, Wyllie M Andersson KE : Micturition in conscious rats with an without outlet obstruction : role of pinal  $\alpha$ 1-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 117 : 962-966, 1996
  - 40) Ishizuka O, Gu BJ, Igawa Y, Nishizawa O, Andersson KE : Functional importance of supraspinal  $\alpha$ 1-adrenergic receptors for micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn* 18 : 391, 1999

- 41) Andersson KE: Advances in the pharmacological control of the bladder. *Exp Physiol* 84: 195-213, 1999
- 42) Fowler CJ, Jewkes D, McDonald WI, Lynn B, de Groat WC: Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction. *Lancet* 339: 1239, 1992
- 43) Igawa Y, Komiyama I, Nishizawa S, Ogawa A: Intravesical capsaicin inhibits autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn* 15: 374-376, 1996
- 44) Lazzeri M, Beneforti P, Turini D, Spinelli M, Zanollo A: Intravesical resiniferatoxin for the treatment of detrusor hypereflexia refractory to capsaicin. *J Urol Suppl* 159: 83, 1998
- 45) Ishizuka O, Igawa Y, Mattiasson A, Andersson KE: Capsaicin-induced bladder hyperactivity in normal conscious rats. *J Urol* 152: 525-530, 1994
- 46) de Vries DJ, Blumberg PM: Thermoregulatory effects of resiniferatoxin in the mouse: comparison with capsaicin. *Life Sci* 44: 711, 1989
- 47) Ishizuka O, Mattiasson A, Andersson KE: Urodynamic effects of intravesical resiniferatoxin and capsaicin in conscious rats with and without outflow obstruction. *J Urol* 154: 611-616, 1995
- 48) Abdel-Gawad M, Dion S, Elhilali MM: Evidence of a peripheral role of tachykinin in urinary bladder hyperreflexia A study of tachykinin antagonists in chronically spinalized rat model. *J Urol Suppl* 161: 48, 1999

(H 12. 3. 3 受稿)

---