

쥐 방광부분 폐색 및 척수손상 후 방광평활근의 마이오신 동형의 변화: 예보

Changes in the Expression of Smooth Muscle Myosin Heavy Chain mRNA following Partial Bladder Obstruction or Spinal Cord Injury in Rat: A Preliminary Study

Youngmin Byun, Gilho Lee

From the Department of Urology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: The smooth muscle myosin heavy chain (SMMHC) isoform composition has been actively researched in a partial bladder obstruction (PBO) or spinal cord injury (SCI) model. Even though rat is an ideal animal for studying bladder physiology, there were very few reports about the changes of the SMMHC isoforms in the PBO or SCI injured bladder of rat. We developed two polymerrase chain reaction (PCR) primer sets to amplify the isoforms and we applied the primers to the PBO and SCI rat models.

Materials and Methods: Female rats had their bladder necks surgically obstructed or they were subjected to spinal cord injury. Six weeks after the event, the bladders were excised. The expression of the C-terminal (SM1 and SM2) and N-terminal (SM-A and SM-B) isoforms of SMMHC was analyzed by performing reverse transcriptase-PCR (RT-PCR).

Results: The control bladder showed only the SM-B isoform in the C-terminal. However, the bladder after SCI showed an increased SM-A to SM-B ratio. In case of PBO, the ratios were variable. A decreased SM1 expression was noted in the PBO and SCI groups when compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusions: Our female rat models for PBO or SCI demonstrates changes in the expression of smooth muscle myosin heavy chain isoforms. We will apply this primer set for studying of rat muscular physiology in PBO or SCI model. (Korean J Urol 2007;48:522-526)

Key Words: Rats, Myosin heavy chains, Urinary bladder neck obstruction, Spinal cord injuries

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 5 호 2007

단국대학교 의과대학 비뇨기과학교실

변영민 · 이길호

접수일자 : 2007년 3월 6일
채택일자 : 2007년 4월 20일

교신저자: 이길호
단국대학교병원 비뇨기과
충남 천안시 안서동 산 29
☎ 330-715
TEL: 041-550-6630
FAX: 041-556-0524
E-mail: prostatitis@hanmail.net

이 연구는 2005년도 단국대학교 대학 연구비의 지원으로 연구되었음.

서 론

방광하부 요로에 폐색이 지속되면 방광근육의 허혈, 비후로 방광평활근의 형태학적 변화와 수축 능력의 지속적인 감소 등의 기능적 변화를 초래한다.¹ 임상적으로 방광출구의 부분폐색을 일으키는 질환으로는 성인에 있어서는 전립선비대증, 요도협착 등이, 소아의 경우 후부요도판막 (posterior urethral valve) 등이 있으며, 전립선비대증의 발생빈도

를 비추어 보면 많은 남성들이 노년에 방광하부 요로의 폐색으로 방광 평활근의 변화가 있음을 추측할 수가 있다.² 척수손상을 받으면 방광배뇨근과 괄약근의 조절 부조화 및 방광 수축력 저하 등으로 방광평활근의 변화를 초래하여 비역제성 신경인성방광 또는 방광유순도의 변화를 초래하기도 한다.³

액틴과 마이오신의 결합과 탈결합으로 방광평활근은 수축, 이완 등의 생리학적 기능을 한다.⁴ 마이오신 구조의 일종인 중쇄 (heavy chain myosin)는 카르복실말단 (carboxyl

terminal)의 N-말단부위에 alternative splicing이 각각 1개가 있어 총 4개의 단백질이 포유류에서 발견되고 있다. C-말단 부위에서 발견되는 2가지 형은 SM1, SM2형으로 분류되며, 이중 SM1형은 43개의 아미노산을 가지고 있고 SM2형은 alternative splicing 형으로 9개의 아미노산을 가진다. N-말단 부위에서는 SM-A, SM-B형의 alternative splicing형이 발견되며, SM-B형은 SM-A형에 비해 21개의 뉴클레오타이드(nucleotide)가 많아 7개의 아미노산이 많이 관찰된다. SM1, SM2, SM-A, SM-B형은 진화론적으로 잘 보존되어 있으며, 여러 종에서 공통적으로 발견되고 있다.⁵

Babji 등⁶이 토끼 자궁근육에서 상기 동형(isoform)을 발견한 후 동형의 발현은 발생시간에 따라, 장기에 따라, 평활근의 질병 및 그 질병의 정도에 따라 혹은 실험군에 따라 다양하게 발현한다고 알려져 있다. 하지만 지금까지 발표된 논문을 보면 혈관에 있는 평활근의 마이오신에 관한 연구가 대부분을 차지하고, 방광하부 요로 폐색 후 방광평활근에 있어서 동형의 변화에 관한 연구는 많지 않았다.⁷⁻¹⁰ 또한 방광 평활근의 마이오신 연구도 대부분은 토끼나 생쥐(mouse) 혹은 사람을 대상으로 한 실험이었으며, 저렴하고 요역동학검사 검사가 용이한 흰쥐(rat)를 대상으로 한 실험은 극소수에 불과하였다.⁹

저자는 다루기 쉽고, 경제적 비용도 저렴한 흰쥐를 이용하여 평활근의 동형 연구를 위해 bioinformatics 기술을 이용하여 흰쥐의 특이한 염기서열을 분석하고, 이를 흰쥐를 이용한 방광부분폐색과 척수손상모델에 적용하고, 이를 다른 실험 동물의 결과와 비교하여 본 염기 서열의 유용성을 검토하였다. 향후 저자의 방법을 응용하여 흰쥐를 이용한 요역동학검사와 등의 생리학적인 연구와 분자생물학적인 연구를 동시에 진행시키기 위해 본 실험을 시행하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물

체중 200-250g의 Sprague-Dawley (중앙실험동물, 한국) 암컷 백서 15마리를 사용하였으며 정상대조군(5마리)과 방광경부 부분폐색을 시행한 폐색군(5마리), 그리고 척수손상군(5마리)으로 나누어 실험에 이용하였다.

2. 실험모델

1) 부분폐색 및 척수손상 모델

(1) 방광경부 부분폐색; Halothane (2.5-4%)을 이용한 흡입마취하에서 하복부 정중 절개 후 방광경부를 노출시켰다. 요도주위에 1mm 굵기의 PE-10 tube를 유치하고 4-0silk를 이용하여 방광경부와 요도중앙 2부위를 긴장없이 결찰한

후 막대를 제거하였으며 이어서 절개부위를 봉합하였다. 방광출구 폐색 후 6주간 levofloxacin (제일제약, 대한민국) (2.5 mg/kg/day)를 투여하였다.

(2) 척수손상; Halothane을 이용한 흡입마취 하에서 T8 위치를 노출시킨 후 척수손상을 일으켰다. 척수손상은 T8위치에서 척추후궁절제술을 시행하여 경질막을 노출시킨 후 12.5mm의 높이에서 Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study device 10g을 떨어뜨린 후 하반신 마비가 확인된 흰쥐만을 사용하였다.¹¹ 이후 4주간 상기 levofloxacin을 투여하였고 손으로 1일 2회 방광을 규칙적으로 짜주어 배뇨시킨 후에 실험에 이용하였다.

(3) 대조군; 대조군은 흡입마취 후 하복부 절개 후 방광을 노출시킨 후 다시 봉합을 시행하였다.

(2) 실험동물로부터 방광적출: 흡입마취 후 정중부 절개 후 방광을 노출시켰다. 방광을 인위적으로 3등분하고 상부 1/3 부분을 횡절개하고, 넓게 편 후 -170°C의 액화 질소통에 보관하였다.

(3) 흰쥐 마이오신 중쇄 동형을 증폭하기 위한 시동염기서열(primer) 작성: 먼저 기존에 발표된 토끼, 생쥐, 흰쥐의 마이오신 중쇄 동형 단백질 염기서열을 구하고 염기서열의 상동성(homology)을 확인하였다. 토끼와 생쥐, 흰쥐의 DNA 염기서열을 Clustal W (Kyoto University, Japan) 프로그램을 이용하여 비교하여 SM1, SM2, SM-A, SM-B를 증폭할 수 있는 시동염기서열을 Primer 3 (Whitehead Institute, USA) 프로그램을 이용하여 작성하였다.

(4) 방광 조직에서 mRNA 추출 및 cDNA 합성을 위해 조직을 분쇄한 후 total RNA를 추출하였다. 분광기를 이용하여 정량을 시행한 후 1mg RNA, 50mM Tris, pH 8.3, 75mM KCl, 3mM MgCl₂, 1mM의 dNTP, 0.25mg oligo-dT, 20U RNasin, 400U reverse transcriptase을 Superscript II (Life Technologies, USA)을 이용하여 42°C에 50분, 그리고 90°C에 15분간 가열한 후 cDNA를 합성하였다.

Table 1. Primers used for amplification of β -actin and the alternative splicings in the myosin heavy chain

Sequence name	Primer sequences (5'-3')
SMC F	ACAAGGAGCAGGCAGAGAAA
SMC R	TCACRGGCTTTGGTTCCATT
SMN F	AGGTGAGTCTGGAGCTGGAA
SMN R	GGATTGGGTTTGCCTGTAGA
Actin F	ATGAAGTGTGACGTTGACATCCGT
Actin R	GATCTTGATCTTCATGGTGCTAGG

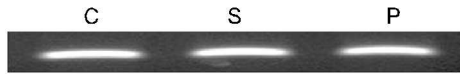


Fig. 1. Representative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) amplification for the β -actin expression in rat urinary bladders of the control (C), the spinal cord injured group (S) and the partial obstruction group (P).

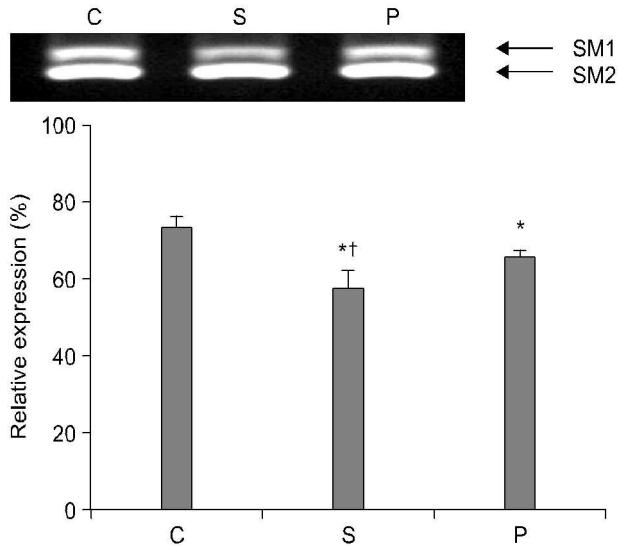


Fig. 2. Representative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) amplification and density analysis for the SM1 and SM2 expression in the rat urinary bladders of the control (C), the spinal cord injured group (S), and the partial obstruction group (P). The SM1 expression in the partial obstruction and spinal cord injury groups is significantly lower when compared to the controls (* $p < 0.05$). The SM1 expression in the spinal cord injury rats is significantly lower when compared to the partial obstruction group ($^{\dagger}p < 0.05$). The density data is given in means \pm SEMs.

5) 중합효소연쇄반응 (polymerase chain reaction; PCR): 중합효소반응에 사용된 흰쥐 평활근 마이오신 중쇄의 C-말단부위를 증폭하기 위한 시동염기서열 SMCF, SMCR, N-말단부위를 증폭하기 위한 시동염기서열 SMNF, SMNR 및 정량을 위한 β -actin 시동염기서열 ActinF, ActinR을 사용하였다 (Table 1).

모든 증폭 혼합물 안에는 25pmol의 시동염기서열 및 1 μ l의 cDNA, 10 μ l의 5배 반응완충액 및 GoTaq DNA polymerase (Promega, USA)을 넣고 나머지는 3차 증류수로 50 μ l를 만들었다. 반응 조건은 95°C에 3분 동안 가열한 후 95°C에 30초, 53°C에 30초 72°C에 30초로 35회 반복 증폭을 시행한 후 72°C 5분간 연장하였다. 2% agarose gel에 100v로 주행한 후 ethidium bromide로 염색한 후 LAS 3000 (Fujifilm, Japan)을 이용하여 밴드를 촬영하였다. 평활근 마이오신 중쇄

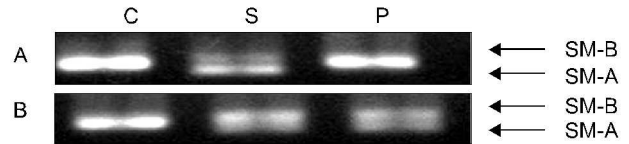


Fig. 3. Two representative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) amplifications for the SM-A and SM-B expression in the rat urinary bladders of the control (C), the spinal cord injured group (S), and the partial obstruction group (P).

및 β -actin의 발현 정도는 Multi Gauge 2.0 (Fujifilm, Japan)을 이용하여 측정하였다.

6) 통계적 분석: 통계처리는 SPSS프로그램 11.0 (Chicago, USA) 프로그램을 사용하여 분석하였고 Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U 검사법을 시행하였으며, p 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 의의가 있다고 정의하였다.

결 과

방광부분폐색 수술을 받은 흰쥐들은 방광경부의 유착을 관찰할 수가 있었으며, 척수손상을 받은 흰쥐 모두 전형적인 하지 신경마비자세와, 개복시 대조군에 비해 심한 방광용적 증가 소견이 관찰되었다. 척수손상군, 방광부분폐색군에서 추출한 방광의 무게는 대조군에 비해 통계적으로 의의가 있게 무거웠지만 ($p < 0.05$), 척수손상군과 방광부분폐색군과의 차이는 없었다 ($p > 0.05$). 모든 실험군에서 β -actin 발현은 차이가 없었다 (Fig. 1). SM1 발현은 3군 간에 의미있는 차이가 관찰되었고 ($p < 0.05$), 발현의 정도는 척수손상군에서 가장 많이 감소하였으며, 방광부분폐색군 또한 대조군에 비해 발현이 감소하였지만 ($p < 0.05$) 척수손상군 보다는 증가하였다 ($p < 0.05$) (Fig. 2). 대조군은 SM-B 발현만 관찰되었지만 척수손상의 경우 SM-A, SM-B 모두 발현이 되었다. 방광부분폐색군의 경우 SM-B만 발현되는 군과 SM-A, SM-B 모두 발현되는 2가지 형태로 관찰되었다 (Fig. 3).

고 찰

방광부분폐색이 발생하면 방광평활근은 행태학적이거나 분자생물학적 변화를 일으키고 이어지는 생리적인 변화로 수축력의 변화 및 방광기능저하 등의 기능적인 변화가 발생한다.² 척수손상환자에서도 신경손상으로 인한 방광순응도의 감소와 배뇨근괄약근실조, 배뇨근과반사 등으로 방광내압을 상승시킨다.³ 임상적으로도 척수손상환자의 31%가 방광평활근의 이상으로 배뇨장애 등의 비뇨기계 합병증으로 입원하게 되어 평활근 변화는 방광질환을 이해하는 데

매우 중요하다.¹² 하지만 최근까지는 방광점막이나 평활근에 있어서 알파 수용기 분포 및 치료 약물에 대한 약리 작용에 대한 연구, 혹은 생리화학적 접근법에 의한 방광 기능 연구가 주된 연구였으며, 평활근 자체의 분자생물학적인 변화에 대한 연구는 아직까지 많이 시행되지 않고 있다.¹³⁻¹⁵

평활근은 골격근과 같이 액틴과 마이오신이 결합, 이탈의 과정을 통해 근육 수축과 이완의 기능을 수행한다. 이중 마이오신은 마이오신-I과 II형이 있으며 마이오신 II형이 고등생물의 평활근 기능에 매우 중요한 기능을 한다. 마이오신 II형의 세부구조를 보면 2개의 중쇄 (heavy chain)와 4개의 경쇄 (light chain)로 구성되어 있으며, 중쇄는 2개의 알파 나선구조 형태를 한 막대 모양으로 몸통을 구성하고, 머리 부분은 중쇄와 경쇄로 결합되어 있다. 마이오신 중쇄의 단백질은 약 2,000개의 아미노산으로 구성되어 있으며 막대 부분의 말단은 카르복실말단 (carboxyl terminal), 머리 부분의 말단은 N-말단부위로 alternative splicing이 각각 1개가 있어 총 4개의 단백질이 포유류에서 발견되고 있다. C-말단부위에서 SM1, SM2형이 있으며, N-말단부위에서는 SM-A, SM-B형의 alternative splicing 형이 발견되었다. 특히 SM-A, B형의 아미노산이 분포하는 부위는 평활근 수축에 매우 중요한 ATP 결합부위가 근처에 위치하여 있어 상기 alternative splicing이 방광평활근 수축의 변화와 밀접한 관련이 있을 것으로 추정 가능하다. 이러한 동형 (isoform)은 진화론적으로 잘 보존되어 있으며 종에 따라 매우 밀접한 상동성을 가진다.^{4,5}

인체에 발견되는 평활근은 다양한 기능을 수행하고 있다. 예를 들면 phasic 평활근은 ATP 생체에너지를 많이 사용하여 주기적이고 빠른 수축운동이 필요한 장기, 즉 위장관에서 흔하게 발견되고, tonic 평활근은 ATP 에너지를 소량 사용하며, 느리고 지속적인 수축 작용을 하는 장기 즉 혈관 등에서 많이 발견된다.^{5,9} 토끼에 있어서 SM1은 태생기의 대동맥에서 주로 발견되고 SM2는 출생 후에만 발견되며 성장함에 따라 그 발현이 증가된다.¹⁶ 하지만 흰쥐의 경우 SM2는 태생 말기에 발현되기 시작되며 성체가 되면 대부분 조직에서 SM1, SM2 모두 발현되지만 조직에 따라 그 비율은 다양하다.⁹ 인간에 있어서 태생기의 대동맥에서는 SM1 발현이 SM2보다 월등하게 많으나 태생 후 성장함에 따라 SM2의 발현이 증가한다.¹⁷ 저자의 실험결과 사춘기가 지난 흰쥐 방광의 경우 정상적으로 SM1, SM2 mRNA가 발현이 됨을 알 수가 있다. 또한 그 발현량은 SM2가 SM1보다 월등하게 많았다. 하지만 방광부분폐색이나 척수손상을 가하면 SM1 발현량은 대조군에 비해 통계적으로 의의가 있게 감소하였다. 방광부분폐색군과 척수손상군 간에 SM1의 발현량을 비교하면 척수 손상군에 있어서 가장 많이 감

소하여, 척수손상의 경우 방광부분폐색군보다 더 심각하게 방광평활근에 변화를 초래함을 알 수가 있었다. Wang 등¹⁸은 비후된 방광근육조직에서는 SM2의 mRNA가 감소하며, 방광근육이 정상화되면 SM2 mRNA도 정상화된다고 하였다. 향후 상기 실험결과에 대한 임상적인 의의를 알기 위해서는 생리학적 실험 및 병리 조직검사 등의 추가적인 실험이 필요할 것으로 생각한다.

SM-B의 mRNA는 phasic 평활근에서 주로 발견되고, 혈관 같은 tonic 평활근에서는 발견되지 않는다. 즉 SM-B는 방광, 장관, 위장 같이 빠르게 수축과 이완을 반복하는 장기에서 주로 발현된다.^{5,9} 흰쥐의 태생 (postcoitum) 17일부터 방광에 SM-A, SM-B의 mRNA가 발현되기 시작하고, 출생 직후부터 SM-A의 발현이 증가하기 시작하지만 성체의 방광에서는 SM-B의 발현이 매우 높게 관찰되고 있다.⁹ 병적인 조직에서도 다양한 alternative splicing 형이 발현된다. Austin 등¹⁹에 의하면 방광비후가 되면 SM-A의 발현량이 증가하며, 정상 방광에 비해 낮은 방광 수축속도 (contraction velocity)를 보이고, SM-A가 혈관이나 방광경부나 요도 등에 주로 발현하는 것으로 보아 SM-A는 낮은 ATP 에너지로 느린 수축력을 보이는 평활근에 주로 발현된다고 하였다. 저자의 경우 정상인 방광에서는 SM-B의 mRNA만 발현되었으나, 척수손상군에서는 SM-A, SM-B 모두 발현되었다. 하지만 방광폐색군에서는 SM-A가 발현되는 군과 되지 않는 군이 혼재하였는데 이는 아마도 방광폐색의 정도에 따른 것으로 생각된다. 상기 결과를 응용하면 SM-A의 발현 정도로 실험동물에서 방광부분 폐색 후 폐색의 정도와 방광의 변화 정도를 측정할 수 있는 척도가 될 수 있을 것으로 생각한다.²⁰

척수손상모델은 절단형과 저자의 실험과 같이 타박상 (contusion)에 의한 손상이 있으며 어떤 목적으로 실험하는가에 따라 서로 다른 장단점이 있다. 타박상에 의한 손상모델의 경우 척수에 완전 손상과 일정한 실험결과를 위해 6.25mm보다는 12.5mm 높이에서 실험하는 것이 좋다.²¹

실험동물을 이용한 방광배뇨군 실험은 동물 크기가 적당해야 한다. 저자의 실험과 같이 동형이 다양하게 발현되는 실험에서는 동물의 개체수가 통계학적 분석이 가능할 정도로 많아야 하지만 토끼나 개 등의 중동물의 경우 다루기가 힘들고 또한 경제적인 부담 또한 무시하지 못한다는 단점이 있다. 하지만 생쥐처럼 너무 작으면 요역동학적 검사 등의 생리 실험이나 수술적 처치가 어렵다. 실제로 대한비뇨기과학회지에 발표된 많은 실험은 이러한 점을 고려하여 흰쥐 (rat)를 대상으로 하고 있다. 하지만 지금까지 발표된 논문에서는 마이오신 중쇄의 동형 연구를 위한 실험동물은 토끼나 생쥐 (mouse) 등이 쓰였으며, 비뇨기과 의사들이 많

이 사용하고 있는 흰쥐를 대상으로 한 실험은 극소수에 불과하다. 흰쥐의 mRNA를 이용하여 동형의 발현량을 비교하려면 흰쥐의 특이한 염기서열을 증폭할 수 있는 시동염기서열이 있어야 하는데 아직까지 전 세계적으로 발표되지 않아 이용을 할 수 없다. 이에 저자는 Babij 등⁶이 발표한 토끼 단백질서열과 생쥐 서열을 응용하여 흰쥐의 상동성이 있는 부위를 찾았으며 이를 바탕으로 myosin heavy chain의 동형에 특이한 염기서열을 디자인하였다. 아직까지 전 세계적으로 흰쥐를 대상으로 마이오신 중쇄의 동형의 변화를 RT-PCR로 측정한 논문은 없다. White 등⁹은 쥐의 다양한 조직에서 다양한 발달시기에 따른 평활근의 alternative splicing을 관찰하였다. 하지만 그 방법에 있어서 저자와 다르다. White 등⁹은 동위원소를 이용하여 cDNA 탐침자 (probe)를 만들어 사용하여 RNA 발현을 관찰하였으며, 또한 항체를 이용한 Western blotting으로 단백질 발현량을 측정하였다. 상기 방법으로는 동위원소와 단백질 항체를 사용해야 하는 단점이 있어 소규모 실험실에서는 실용적이지 못할 수도 있다. 상기 결과를 이용하여 흰쥐에서 방광폐색이나 척수손상 후 평활근의 생리학적 변화 및 평활근의 유전자발현의 상관관계를 연구할 예정이다.

결 론

쥐를 대상으로 방광부분폐색과 척수손상을 가하고 6주 후 관찰하면 방광평활근 마이오신중쇄의 SM1 발현량이 감소하였으며, SM-A이 발현되었다. 그 변화의 정도는 방광부분폐색군보다 척수손상군에서 더 심하였다. 상기 결과로 향후 쥐를 이용한 다양한 실험에 응용할 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Li L, Qiu G, Hao P, Song B. Effect of partial bladder outlet obstruction on detrusor compliance, excitability and contractility in rats. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:293-9
- Uvelius B, Arner A. Metabolism of detrusor smooth muscle in normal and obstructed urinary bladder. *Adv Exp Med Biol* 1995;385:29-39
- Patki P, Hamid R, Somayaji S, Bycroft J, Shah PJ, Craggs M. Long-term urological outcomes in paediatric spinal cord injury. *Spinal Cord* 2006;44:729-33
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. The cytoskeleton. In: *Molecular biology of the cell*. 3rd ed. New York: Garland Publishing Inc; 1994;787-861
- Babu GJ, Warshaw DM, Periasamy M. Smooth muscle myosin heavy chain isoforms and their role in muscle physiology. *Microsc Res Tech* 2000;50:532-40
- Babij P, Kelly C, Periasamy M. Characterization of a mammalian smooth muscle myosin heavy-chain gene: complete nucleotide and protein coding sequence and analysis of the 5' end of the gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:10676-80
- Yoshida T, Owens GK. Molecular determinants of vascular smooth muscle cell diversity. *Circ Res* 2005;96:280-91
- Manabe I, Nagai R. Regulation of smooth muscle phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:214-22
- White SL, Zhou MY, Low RB, Periasamy M. Myosin heavy chain isoform expression in rat smooth muscle development. *Am J Physiol* 1998;275:C581-9
- Sartore S, De Marzo N, Borriero AC, Zanellato AM, Saggin L, Fabbri L, et al. Myosin heavy-chain isoforms in human smooth muscle. *Eur J Biochem* 1989;179:79-85
- Gruner JA. A monitored contusion model of spinal cord injury in the rat. *J Neurotrauma* 1992;9:123-6
- So JG, Oh DJ, Lim YS, Park WH, Shim HB. Urologic complications and management in 337 spinal cord injured patients. *Korean J Urol* 1997;38:1075-80
- Malloy BJ, Price DT, Price RR, Bienstock AM, Dole MK, Funk BL, et al. Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* 1998;160:937-43
- Joung JY, Park JK, Park CH, Lee JG, Chung BH, Hong SJ, et al. The role of alpha 1(A) adrenoceptor antagonist tamsulosin for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: The effect on lower urinary tract symptoms and nocturia. *Korean J Urol* 2006;47:1-6
- Bae JH, Kang SH, Jung PB, Lee JG. The effects of alpha1A adrenoceptor antagonists on the urethral perfusion pressure of female rat. *Korean J Urol* 2005;46:842-8
- Kuro-o M, Nagai R, Tsuchimochi H, Katoh H, Yazaki Y, Ohkubo A, et al. Developmentally regulated expression of vascular smooth muscle myosin heavy chain isoforms. *J Biol Chem* 1989;264:18272-5
- Aikawa M, Sivam PN, Kuro-o M, Kimura K, Nakahara K, Takewaki S, et al. Human smooth muscle myosin heavy chain isoforms as molecular markers for vascular development and atherosclerosis. *Circ Res* 1993;73:1000-12
- Wang ZE, Gopalakurup SK, Levin RM, Chacko S. Expression of smooth muscle myosin isoforms in urinary bladder smooth muscle during hypertrophy and regression. *Lab Invest* 1995;73:244-51
- Austin JC, Chacko SK, DiSanto M, Canning DA, Zderic SA. A male murine model of partial bladder outlet obstruction reveals changes in detrusor morphology, contractility and myosin isoform expression. *J Urol* 2004;172:1524-8
- Wilson TS, Aziz KA, Vazques D, Wuermsler LA, Lin VK, Lemack GE. Changes in detrusor smooth muscle myosin heavy chain mRNA expression following spinal cord injury in the mouse. *Neurourol Urodyn* 2005;24:89-95
- Liu XZ, Xu XM, Hu R, Du C, Zhang SX, McDonald JW, et al. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury. *Neurosci* 1997;17:5395-406