

Phosphodiesterase 5 (PDE5) 阻害薬タダラフィルの 膀胱血流低下および射精機能に対する作用

吉永, 遼平

<https://hdl.handle.net/2324/1959094>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (創薬科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名 : 吉永 遼平

論文題名 : Phosphodiesterase 5 (PDE5) 阻害薬タダラフィルの膀胱血流低下および射精機能に対する作用

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

前立腺肥大症は「前立腺の良性過形成による下部尿路機能障害を呈する疾患で、通常は前立腺腫大と下部尿路閉塞を示唆する下部尿路症状を伴うもの」と定義されており、頻尿をはじめとした下部尿路症状が患者の QOL を大きく低下させる。前立腺肥大症の治療法は手術療法・薬物療法・保存療法に大別される。特に薬物療法においては、尿道収縮に寄与する $\alpha 1$ 受容体の選択的遮断薬等が主に用いられてきた。そのような中、前立腺肥大症に伴う排尿障害治療剤として新規作用機序となるホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬タダラフィルが欧州、米国に続いて 2014 年に日本においても承認された。しかしながら、本剤の前立腺肥大症に伴う排尿障害改善作用における作用機序や副作用面での特徴については不明な点も多い。そこで、本研究ではタダラフィルの作用機序および副作用面における特徴を明らかにする目的で検討を行った。

作用機序検討においては、近年排尿機能との関連に注目が集まっている膀胱血流に注目した。これまでに、膀胱虚血が前立腺肥大症などに伴う下部尿路機能障害の発症に寄与することが報告されており、複数の膀胱血流低下を示す動物モデルを用いてタダラフィルの膀胱血流改善作用について評価を行った。まず、膀胱過伸展/解除モデルおよび腹部大動脈結紮/解除モデルという 2 つのラット膀胱虚血再灌流モデルを用いた検討を実施した。膀胱過伸展/解除モデルにおいてタダラフィルは膀胱過伸展後の持続的な血流低下を抑制した。さらに、腹部大動脈結紮/解除モデルにおいてタダラフィルは腹部大動脈の結紮解除に伴う膀胱・前立腺の虚血再還流時の血流低下を抑制した。これらの結果から、タダラフィルが 1 日に複数回生じる排尿サイクルに伴う膀胱虚血再灌流を抑制することが示唆された。さらに、前立腺肥大症モデル動物であるラット膀胱出口部閉塞モデルを用いて、膀胱出口部閉塞に伴う膀胱の慢性的な血流低下および排尿機能障害に対するタダラフィルの作用を評価した。その結果、タダラフィルは膀胱の慢性的な血流低下および排尿機能障害を改善することを見出した。膀胱動脈、総腸骨動脈といったラットの膀胱・前立腺などの栄養血管において PDE5 の発現が見られたことから、これらの血管に対する作用を介してタダラフィルが膀胱血流を改善したと考えられる。

副作用に関する検討においては、前立腺肥大症の手術療法および薬物治療で共通して発現することが報告されている射精機能障害に着目し、正常ラットの射精機能に対するタダラフィルの作

用について $\alpha 1$ 受容体遮断薬との検討を行った。雄性ラットは雌との交配を行わなくとも自発的に射精するが、生殖器舐め行動に伴う射出された精子の損失を防ぐため、ラット腹部にコルセットを固定し、自発射精に対するタダラフィルおよび $\alpha 1$ 受容体遮断薬（シロドシン、ナフトピジル、タムスロシン）の作用を評価した。その結果、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬はいずれもラット自発射精を抑制した一方で、タダラフィルは抑制作用を示さなかった。さらに、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬がいずれも下腹神経電気刺激に伴う精嚢収縮に対する抑制作用を示したが、タダラフィルは精嚢収縮に影響を与えなかった。以上の結果から、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬が精嚢収縮を抑制し、ラットの射精機能を抑制する一方で、タダラフィルはラットの射精機能を抑制しないことが示唆された。また、内因性の NO 合成阻害薬である NG-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (L-NAME) も下腹神経電気刺激に伴う精嚢収縮に作用しなかった。さらに、これらの組織における PDE5 および NO 合成酵素の発現解析を行ったところ、PDE5 および eNOS は精嚢において発現が確認されたものの精嚢では尿道と比較して発現が低かったことから、NO-cGMP 系の精嚢収縮力に対する影響は小さく、そのメカニズムには nNOS 発現の低さが寄与している可能性がある。

本研究の結果から、作用機序面においてはタダラフィルの排尿機能改善作用に膀胱血流改善作用が寄与すること、さらに、副作用面においてはタダラフィルがラット射精機能に対して抑制作用を示さないという特徴を有することが示唆された。