

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 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		
論文調査委員	主 査	九州大学	教 授 津田 誠
	副 査	九州大学	教 授 小柳 悟
	副 査	九州大学	准教授 仲矢 道雄
	副 査	九州大学	准教授 齊藤 秀俊

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

前立腺肥大症は前立腺腫大と膀胱出口部の閉塞に伴う頻尿をはじめとした下部尿路症状を主兆とする泌尿器疾患である。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、薬物療法について、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ことから、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。

作用機序検討では、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いる膀胱虚血に着目し、膀胱過伸展/解除モデル、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、および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 タダラフィルの膀胱血流および排尿障害改善作用について検討を行った。その結果、タダラフィルはこれらのモデルにおける膀胱血流低下改善作用を示し、さらにラット膀胱出口部閉塞モデルにおける排尿機能障害改善作用を示した。以上の結果からタダラフィルの排尿機能改善作用には膀胱血流低下が寄与している可能性がある。

副作用に関する検討では、前立腺肥大症の手術および薬物療法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検討を行った。まず、ラット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）の作用を評価したところ、 $\alpha 1$ 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、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬はラット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。これらの結果から、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。

本研究では、ラット膀胱血流および射精機能に対するタダラフィルの作用に着目し、タダラフィルの作用機序や副作用面における特徴に関して新たな知見を得ることができた。本薬の研究を通じて、下部尿路障害における下部尿路血流の役割、PDE5の下部尿路における作用機序、NO-cGMPシグナル経路の射精機能における関与について更なる研究が進展することを期待される。本内容は学位請求論文として価値ある内容であり、最終試験での主査および副査からの試問に対しても的確な回答を得た。したがって、本論文が博士（創薬科学）の学位に値すると認める。