

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)

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

ライフィノベーション分野 3PS15033M 吉永 遼平

【序論】

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広く用いられてきた。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いることから、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。

また、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 $\alpha 1$ 受容体遮断薬との比較検討を行った。

【方法】

ラット膀胱過進展/解除 (Over distension/Emptying; O/E) モデル作製

雌性 SD ラットを用い、ペントバルビタール麻酔下で経尿道的に生理食塩水を 0.1 mL/min の速度で 3 mL 膀胱内注入した。膀胱過伸展状態を 2 時間保持した後、過伸展解除と同時に vehicle (0.5% MC-water) もしくは、タダラフィル (10 mg/kg) を十二指腸内に投与した。膀胱血流の測定は、過伸展前、過伸展保持 2 時間後、解除 0, 1, 2, 3 および 4 時間後の時点で行った。

ラット腹部大動脈結紮/解除 (Clamping/Release; C/R) モデル作製

雄性 SD ラットを用い、ペントバルビタール麻酔下で腹部大動脈の分岐部の上側を金属製動脈クレンメでクランプすることにより虚血状態を形成し、その 2 時間後にクレンメを外すことで再灌流させた。膀胱および前立腺の血流の測定は、クランプ前、クランプ保持 2 時間後、解除 1 および 2 時間後の時点で行った。薬物投与は vehicle (0.5% MC-water) あるいはタダラフィル (10 mg/kg) を麻酔処置直前に経口投与した。

膀胱血流測定

ペントバルビタール麻酔下のラット腹部を正中切開して膀胱を露出させ、二次元血流画像装置 laser speckle image (Omegazone OZ-1, Omegawave) にて組織中平均血流量を測定した。

ラット膀胱出口部閉塞 (Bladder outlet obstruction; BOO) モデル作製

ラット BOO モデルは雌性 SD ラットを用い、ペントバルビタール麻酔下で腹部を正中切開し、

膀胱頸部に内径 2.0 mm×外径 3.0 mm×幅約 2.0 mm のシリコンチューブリングを装着した。偽手術群は膀胱出口部を露出させたが、シリコンチューブリングを装着しなかった。BOO 処置翌日から媒体またはタダラフィル 10 mg/kg を 1 日 1 回 2 週間経口投与した。

排尿パターン測定法

タダラフィル最終投与後から個別代謝ケージ内で 24 時間の排尿パターンを測定した。測定中の尿は代謝ケージ下に設置した電子天秤上のビーカーに採尿した。尿量は 1g を 1mL と換算し、排尿回数、1 回平均排尿量、総排尿量を測定した。

コルセット固定ラットを用いた自発射精評価

生殖器舐め行動により射出された射精プラグが失われること防ぐ目的で雄性ラットの腹部にコルセット装着し、1 匹ごとに金網ケージで飼育し、3 日間の間に受け皿に射出された射精プラグを回収し、個数を測定した。タダラフィル、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬（シロドシン、ナフトピジル、タムスロシン）およびそれぞれ対応する媒体を 1 日 1 回経口投与した。

下腹神経電気刺激による精嚢収縮力評価

ウレタン麻酔下のラット精嚢にポリエチレンカテーテル（PE-60）を留置した。カテーテルの他端を圧トランスデューサーに接続し、双極刺激電極に固定した下腹神経を 80Hz、10V の条件で電気刺激した際の精嚢内圧を測定した。

【結果】

膀胱過進展/解除モデル・腹部大動脈結紮/解除モデルの膀胱血流低下に対するタダラフィルの作用

膀胱過進展/解除モデルを用いた評価では、膀胱内への 3 mL の生理食塩水の注入に伴い、O/E-vehicle 群の膀胱血流は sham 群と比較して低下し

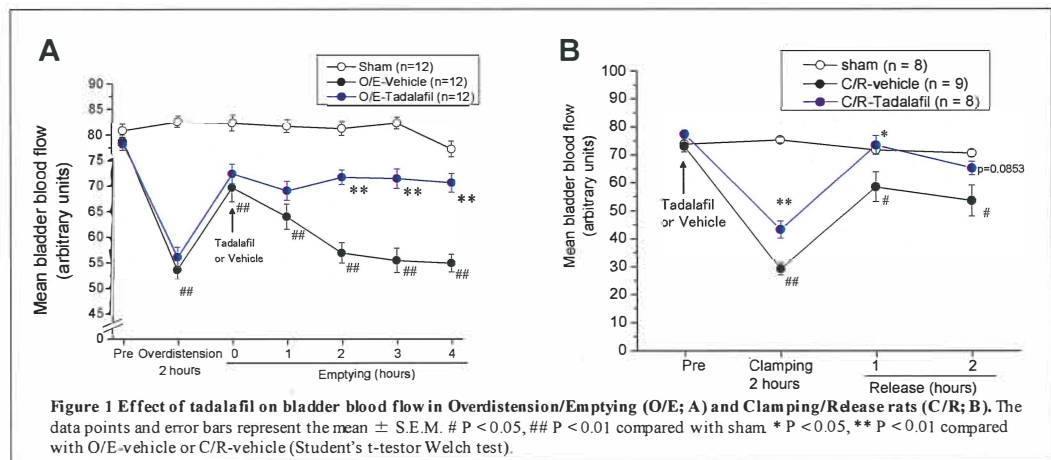


Figure 1 Effect of tadalafil on bladder blood flow in Overdistension/Emptying (O/E; A) and Clamping/Release rats (C/R; B). The data points and error bars represent the mean \pm S.E.M. # P < 0.05, ## P < 0.01 compared with sham. * P < 0.05, ** P < 0.01 compared with O/E-vehicle or C/R-vehicle (Student's t-testor Welch test).

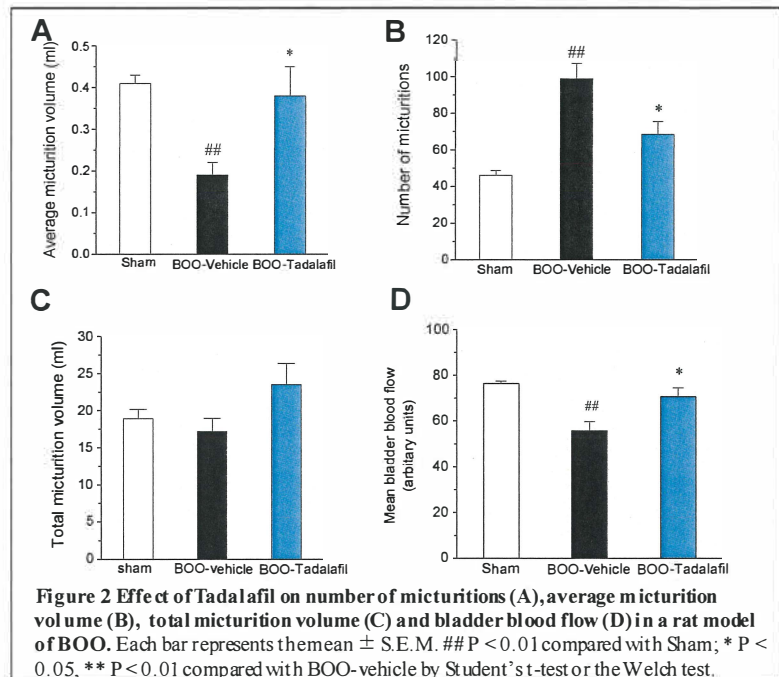
た (Figure 1A, Over distension 2-h 値)。過伸展解除処置により O/E-vehicle 群の膀胱血流は部分的に回復したが (Figure 1A, Emptying 0-h 値)、その後、解除後 4 時間にかけて再度低下した (Figure 1A, Emptying 4-h 値)。過伸展解除処置直後にタダラフィルを十二指腸内投与したところ (O/E-Tadalafil 群)、投与直後では O/E-vehicle 群との間で膀胱血流に差は見られなかったものの (Figure 1A, Emptying 0-h 値)、過伸展解除処置 2 時間以降の血流低下を有意に抑制した (Figure 1A, B Emptying 2,3,4-h 値)。

腹部大動脈結紮/解除モデルを用いた評価では、腹部大動脈の 2 時間クランプ処置により C/R-vehicle 群の膀胱血流は sham 群と比較して低下した (Figure 1B, Clamping 2-h 値)。また、クランプ解除処置 1、2 時間後において C/R-vehicle 群の膀胱血流はクランプ時と比較して部分的な回復

が見られたが、血流量はそれぞれ sham 群の 82% および 76% であった (Figure 1B Release 1,2-h 値)。クランプ処置前にタダラフィル 10 mg/kg を経口投与したところ (C/R-Tadalafil 群)、投与直後における血流は C/R-vehicle 群と差は見られなかったが、クランプ処置 2 時間後における膀胱血流は C/R-vehicle 群に比べて有意に高値を示した (Figure 1B, Clamping 2-h 値)。さらに、C/R-Tadalafil 群のクランプ解除処置 1,2 時間後における膀胱血流量は C/R-vehicle 群に比べて有意に高く、sham 群と同程度であった (Figure 1B Release 1,2-h 値)。

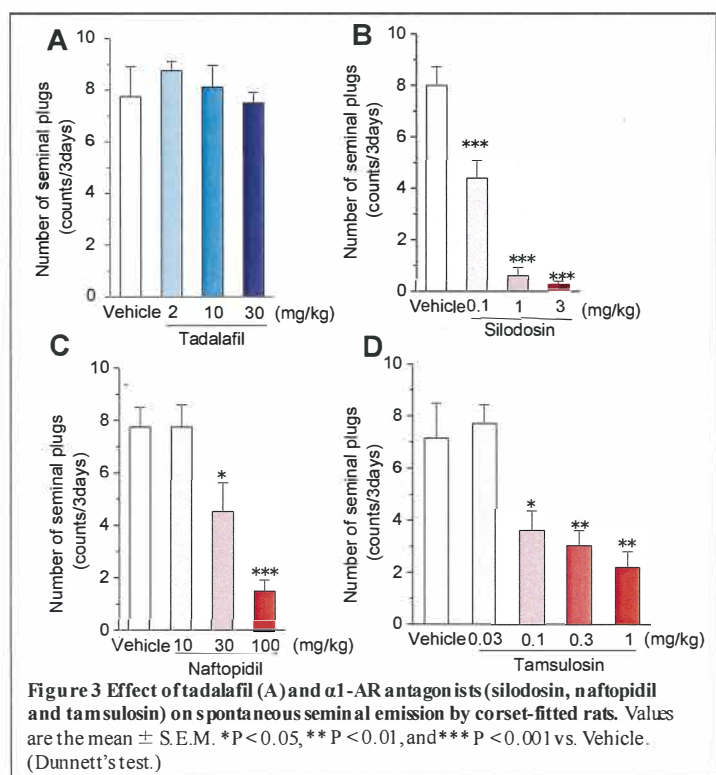
ラット BOO モデルの排尿機能および膀胱血流低下に対するタダラフィルの作用

BOO 処置 2 週間後に代謝ケージを用いて 24 時間の排尿パターンを測定したところ、BOO-vehicle 群において sham 群と比較して有意な排尿回数の増加と 1 回排尿量の減少がみられたが (Figure 2A, B)、BOO-Tadalafil 群においては BOO-vehicle 群と比較して有意な 1 回排尿量の増加と排尿回数の減少がみられた (Figure 2A, B)。総排尿量に関して変化は見られなかった (Figure 2C)。また、BOO-vehicle 群における血流シグナルは sham 群と比較して有意に低下したが、BOO-Tadalafil 群のシグナル強度は BOO-vehicle 群と比較して有意に高値を示した。



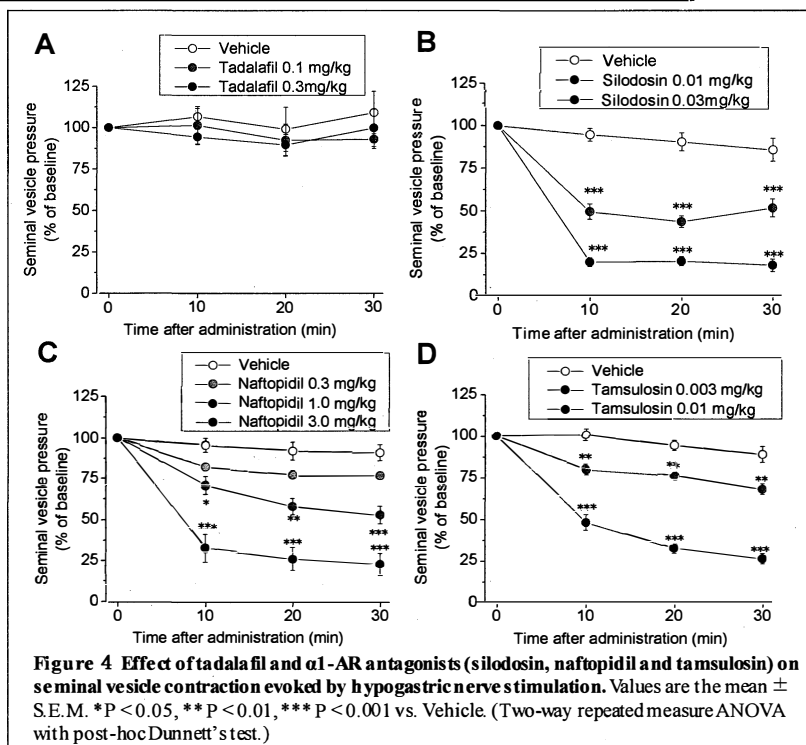
コルセット固定ラット自発射精に対するタダラフィルおよび $\alpha 1$ 受容体遮断薬の作用

コルセット固定ラットに対して媒体またはタダラフィルを 1 日 1 回経口投与し、3 日間の間に出射した射精プラグの個数を測定したところ、タダラフィル投与群における射精プラグの個数は媒体群と比較していずれの用量についても有意な差は見られなかった (Figure 3A)。その一方、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬であるシロドシン (Figure 3B)、ナフトピジル (Figure 3C) およびタムスロシン (Figure 3D) についても同様に評価を行ったところ、いずれの薬物も媒体群と比較して有意に射精プラグ個数および重量を抑制した。



下腹神経電気刺激による精囊収縮力に対するタダラフィルおよび $\alpha 1$ 受容体遮断薬の作用

ウレタン麻酔下の雄性ラットにおいて下腹神経を電気刺激することで誘発される精囊内圧上昇に対する、タダラフィルおよび $\alpha 1$ 受容体遮断薬の作用を評価した。その結果、vehicle 群と比較して、タダラフィル投与群では精囊内圧上昇に変化は見られなかった (Figure 4A)。一方で、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬であるシロドシン (Figure 4B)、ナフトピジル (Figure 4C)、タムスロシン (Figure 4D) はいずれも vehicle 群と比較して用量依存的かつ有意に精囊収縮抑制作用を示した。



【考察】

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。その結果、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、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タダラフィルが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 BOO モデルで見られる慢性的な血流低下および排尿機能障害をタダラフィルは改善することを見出した。以上の結果からタダラフィルの排尿機能改善作用に膀胱血流低下が寄与している可能性が考えられた。

射精機能に関しては $\alpha 1$ 受容体遮断薬がいずれもラット自発射精および下腹神経電気刺激に伴う精囊収縮に対する抑制作用を示し一方で、タダラフィルはこれらに影響を与えなかった。以上の結果から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。

【発表論文】

1. **Yoshinaga R**, Kawai Y, Oka M, Fuchikami C, Oyama T.
Effect of a single treatment with tadalafil on blood flow in lower urinary tract tissues in rat models of bladder overdistension/emptying and abdominal aorta clamping/release.
Eur J Pharmacol. 2015 May 5;754:92-7
2. Kawai Y, Oka M, **Yoshinaga R***, Fuchikami C, Oyama T. (*Corresponding author)
Effects of the phosphodiesterase 5 inhibitor Tadalafil on bladder function in a rat model of partial bladder outlet obstruction. Neurourol Urodyn. 2016 Apr;35(4):444-9.
3. **Yoshinaga R**, Fukui T, Yoshifuji M, Akada-Fujimura M, Oyama T, Oka M.
Tadalafil does not affect spontaneous seminal emission in normal rats: Comparison of the effects of tadalafil and $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists on ejaculatory function. (Manuscript in preparation)