

Involvement of histamine H3 receptor agonism in premature ejaculation

清原, 和裕

<https://hdl.handle.net/2324/6787550>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 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	清原 和裕
論文名	Involvement of histamine H3 receptor agonism in premature ejaculation (早漏におけるヒスタミン H3 受容体活性化作用に関する研究)
論文調査委員	主査 九州大学 教授 山田 健一 副査 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 石井 祐次

論文審査の結果の要旨

男性の性機能障害である早漏 (premature ejaculation; PE) は、有病率が 4%に達すると報告される一般的な性機能障害であり、その影響は罹患している男性にとどまらず、患者とパートナーの quality of life や人間関係を悪化させる場合がある。PE の治療には心理療法、行動療法および薬物治療が用いられておりが、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、抗うつ薬、および局所麻酔薬などの有効性が確認されているが、安全性と利便性の点で問題があるため、十分な有効性を持ち副作用が少ない、利便性の高い新規治療薬の開発が必要とされている。

PE の治療標的を探索する中で、申請者はヒスタミン H3 受容体 (H3R) の活性化に着目した。H3R は中枢において神経伝達物質の放出制御などを通じて神経機能へ関与する抑制性 G タンパク質共役受容体であり、その活性化は神経機能抑制的に作用する。また H3R は末梢神経においても発現しており、その活性化がラットの四肢や尾部への刺激による疼痛を抑制する報告がある事から、これらの末梢部位と同様に、H3R の活性化は陰茎への刺激により誘発される神経興奮抑制を介して射精潜時 (ejaculation latency; EL) を延長する可能性が考えられる。しかし、H3R と PE の関連性は知られていない。

そこで本研究では、H3R の活性化が PE に対する新規治療方法となり得るか検討することを目的とし、以下の検討を行った。

- ①H3R アゴニスト (imetit) が PE の治療効果として EL の延長作用を有するか、行動薬理的に評価した。
- ②H3R アゴニストの作用特性を解析するために、陰部を刺激した際に誘発される神経発火を脊髄および末梢神経にて評価する電気生理学的手法を新たに構築した。
- ③本電気生理学的手法を用い、陰部を非侵害的に機械刺激した際に誘発される神経発火に対する imetit の作用を解析した。

①について申請者は、Wistar-Imamichi ラットを用いた交尾行動試験により、imetit (H3R アゴニスト) が有意な EL 延長作用を有すること、また H3R アンタゴニストである ciproxifan を併用すると、その作用が完全に抑制される事を示した。

②では、陰部に対する von Frey filament による刺激、ブラシによる刺激、およびカプサイシンを

用いた化学的刺激など、触覚や痛覚に関する各種刺激により誘発される神経発火を、脊髄後角表層や深層での細胞外記録および末梢神経にて電気生理学に測定し、定量的かつ安定に評価する事を可能とした。

③では、②で構築した電気生理学的手法を用い、陰部への非侵襲的な機械的刺激によって誘発される神経発火に対する imetit (H3R アゴニスト) の作用を評価し、imetit が有意な神経発火抑制作用を有する事を示した。またこの作用は ciproxifan (選択的な H3R アンタゴニスト) によって拮抗されるが、選択的な H4R アンタゴニストである JNJ-777120 の併用では拮抗されない事を確認した。

以上、本研究の結果より、H3R の活性化は陰部への機械刺激により誘発される神経活動を末梢神経および脊髄後角深層のニューロンにて抑制する事、またラットの EL を延長させる事を示した。H3R 活性化が PE における EL 延長という治療効果を発揮する、新たな治療メカニズムとなりうることを示した初めての報告であり、本研究結果が、PE におけるアンメットメディカルニーズを充足する新たな治療法の提供に繋がる研究に広く応用されることが期待される。よって、申請者は博士(創薬科学)の学位を授与するのに相応しいと認める。