

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)

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)

分子病態解析学分野 3PS15010Y 清原和裕

【目的】

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る。PE に由来する負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 QOL 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、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)、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。しかし局所麻酔剤には、患者およびパートナーにおける局所のアレルギー反応や、薬剤の拡散によるパートナーの性交時満足度の低下を生じる可能性がある。また、もう一方の推奨薬剤である SSRI や抗うつ薬は、副作用としてめまいや吐き気などが高頻度で発現することが知られており、安全性と利便性の点で問題があるのが現状である。SSRI であるダポキセチンや局所麻酔薬は、欧州をはじめとするいくつかの国で承認されている一方、米国では未承認である。そのため、いくつかの薬剤が適応外使用されているが、前述の観点から、十分な有効性と副作用の少ない、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、我々はヒスタミン 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ことから、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 (Figure 1)。しかし、H3R と PE の関連性は知られていない。

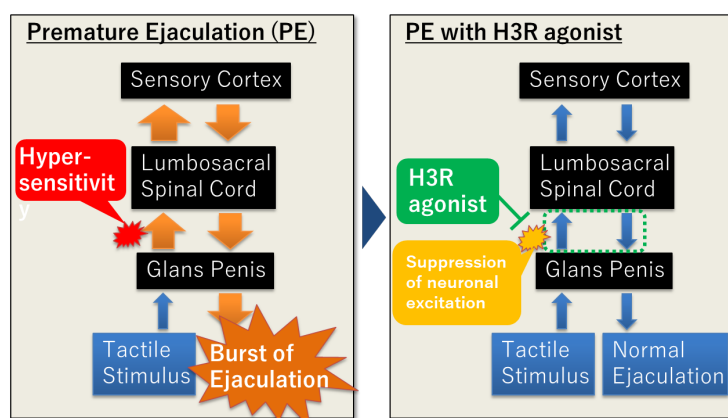


Figure 1. Schema of a hypothetical PE treatment mechanism by H3R agonism.

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た。まず H3R 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。また、H3R 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。最後に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。

【方法】

PE の治療効果を示す指標である、EL の延長を安定的に評価できる Wistar-Imamichi ラットを用いた交尾行動試験 (Figure 2) を用い、H3R アゴニスト (imetit) の EL に対する影響を検討した。また選択的 H3R アンタゴニストである ciproxifan を共処置する事により、imetit の作用が阻害されるか否か検討した。

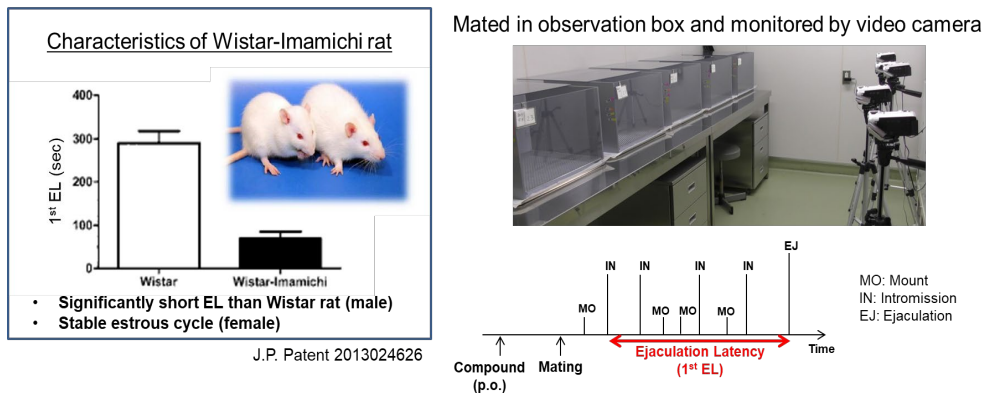


Figure 2. Schema of copulatory behavior test in Wistar-Imamichi rat.

次に、EL 延長作用を示す上で想定される機序である神経活動の興奮抑制について検討する必要があるが、陰茎などの末梢の生殖器を刺激した際の神経活動評価系は知られていない。そこで、脊髄-陰茎神経伝達機構を評価するために新たな手法を構築した。具体的には、陰部からの外部刺激が入力する脊髄の腰仙髄部の脊髄後角における *in vivo* 細胞外記録法により、陰部を刺激した際の神経活動を評価した。また、末梢神経である骨盤神経においても同様に神経活動を記録した (Figure 3)。

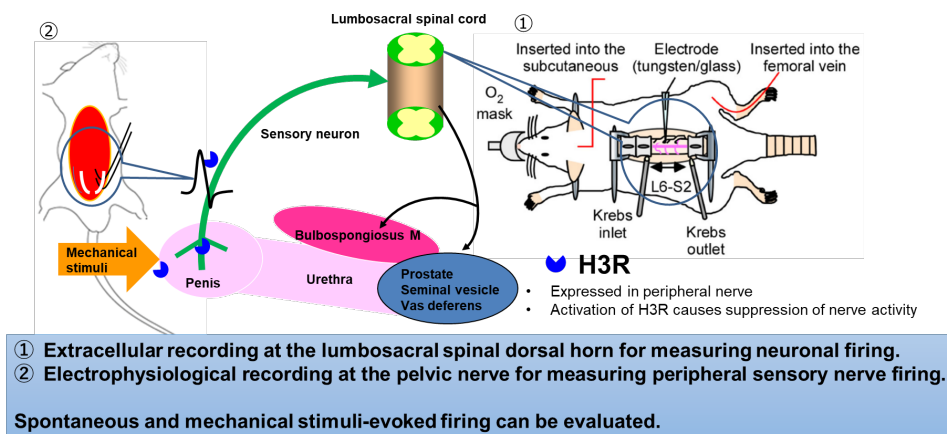


Figure 3. *In vivo* evaluation system for spinal cord-penile neurotransmission mechanisms.

次にこの評価系を用い、陰部を刺激した際に誘発される神経発火に対する imetit の作用を検討した。また imetit は H3R のみならず H4R の活性化作用を有する事が知られていることから、神経発火抑制作用に対する H3R の寄与を検証するため、ciproxifan (選択的 H3R アンタゴニスト) もしくは JNJ-777120 (選択的 H4R アンタゴニスト) を併用し、H3R の選択的な関与について検討した。

【結果】

H3R アゴニスト作用を有する imetit はラットの EL を有意に延長した。また ciproxifan (選択的 H3R アンタゴニスト) を共処置すると imetit の EL 延長作用は完全に抑制された (Figure 4)。

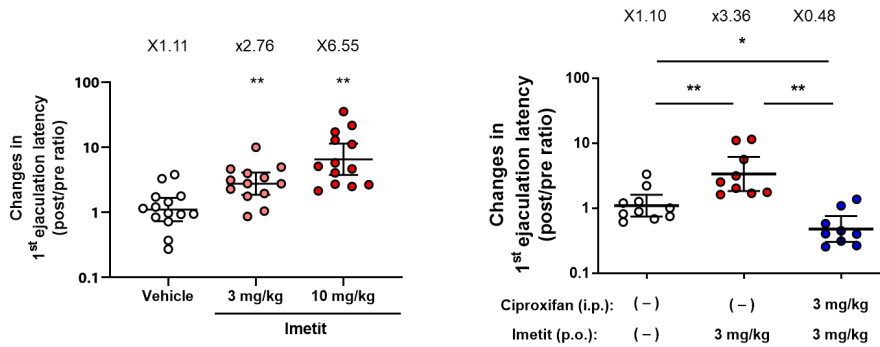


Figure 4. H3R agonist prolonged EL in rat, and this effect was inhibited by H3R antagonist. Inset values represent the geometric mean of fold increase of EL (Mean \pm SEM, n=9-14. *P<0.05 and **P<0.01).

これまで、EL 延長効果を示す作用機序として、陰茎における非侵害的な機械刺激により誘発される神経発火を抑制するという仮説が考えられたが、それを証明する手段が無かった。そこで、陰部刺激時の神経発火を、脊髄および末梢神経にて定量的に評価する電気生理学的手法を構築した。代表的な結果として、非侵害的な機械刺激時に誘発される神経発火について Figure 5 に示す。

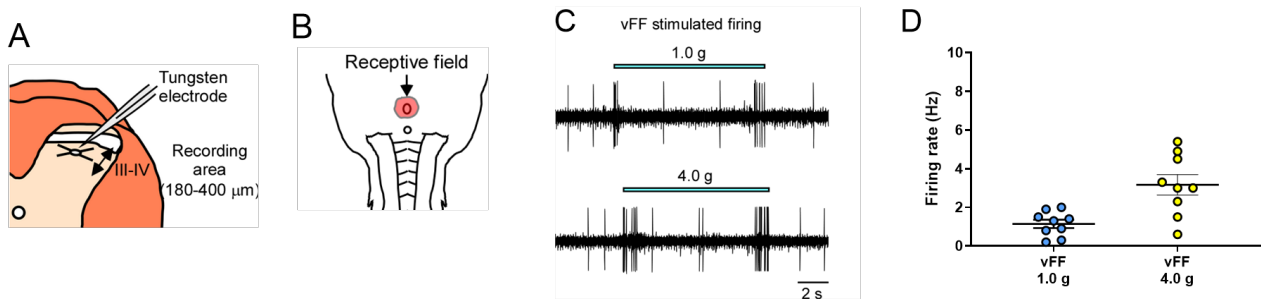


Figure 5. In vivo extracellular recordings in the deep spinal dorsal horn (lamina III-IV) of mechanical stimuli-evoked neuronal firing in the genital area. (A) Schema of the transverse slice. (B) Identified receptive field. (C) Representative trace of vFF-evoked firing. (D) Quantitative evaluation of neuronal firing. Data are presented as the mean \pm S.E.M (n=9).

本評価系を活用し、陰部への非侵害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) の作用を検討したところ、imetit は神経発火を有意に抑制し、またこの作用は ciproxifan (選択的な H3R アンタゴニスト) によって拮抗された。Imetit は H3R アゴニスト作用のみならず H4R アゴニスト作用も有する事が知られている。しかし、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かった (Figure 6)。

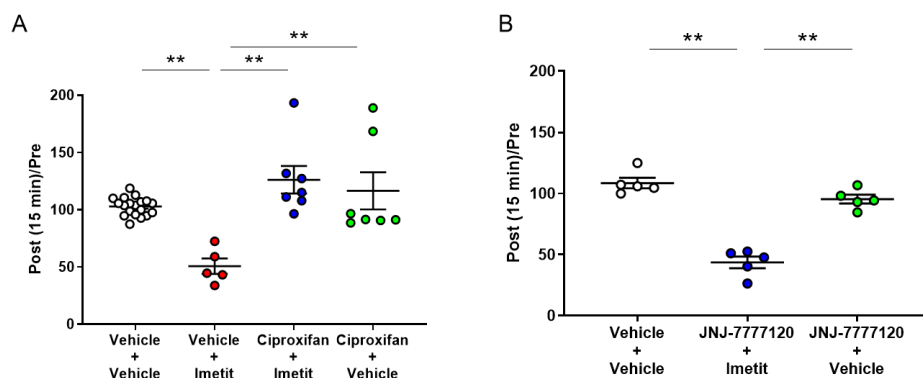


Figure 6. Ciproxifan (an H3R antagonist (A)), but not JNJ-777120 (an H4R antagonist (B)), significantly inhibited the suppressive effect of imetit on neuronal firing of the spinal dorsal horn (Mean \pm S.E.M. n = 5–19. **p < 0.01).

【考察】

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 を延長させる事が示された。

H3R はヒスタミンの自己受容体として機能し、またその他の神経伝達物質の放出に関与する。H3R は中枢のみならず末梢の神経細胞で発現し、特に触覚などの情報を伝達する A β 感覚神経に発現することが報告されている。抑制性 G タンパク質共役受容体である H3R は、その活性化により、脱分極による細胞内への Ca²⁺流入の減少、神経伝達物質放出の減少や、GIRK チャネルの活性化などを起こし、細胞内シグナル伝達を低下させる。

PE においては、陰茎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は H3R 活性化によって抑制され、すなわち、性行為に伴う陰茎に対する刺激による神経活動の興奮伝達と脊髄への入力を抑制する事により、EL の延長作用をもたらすと考えられる。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る。本研究成果が、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を期待したい。

【発表論文】

Involvement of Histamine H3 Receptor Agonism in Premature Ejaculation Found by Studies in Rats.

Kazuhiro Kiyohara*, Daisuke Uta*, Yuuya Nagaoka, Yurika Kino, Hideki Nonaka, Midori Ninomiya-Baba, and Takuya Fujita.

* These authors contributed equally to this work.

Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(4), 2291; <https://doi.org/10.3390/ijms23042291>

Developing a novel method for the analysis of spinal cord–penile neurotransmission mechanisms.

Daisuke Uta*, Kazuhiro Kiyohara*, Yuuya Nagaoka, Yurika Kino, and Takuya Fujita.

* These authors contributed equally to this work.

Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(2), 1434; <https://doi.org/10.3390/ijms24021434>.