

論文内容要旨

**題目：選択的 α_{1A} アドレナリン受容体アンタゴニスト、
シロドシンの膀胱血流改善作用に関する研究**
氏名：五井 嘉明

序論

下部尿路症状 (LUTS) は、蓄尿症状、排尿症状および排尿後症状からなる尿の貯留や排出に関係する症状症候群であり、生活の質が著しく低下する。高齢男性においては前立腺肥大症 (BPH) による尿道の閉塞が LUTS の主要な病因となっている。シロドシン (以下、silodosin) は、既存の α_1 -アドレナリン受容体 (AR) アンタゴニストに比較して高い α_{1A} -AR サブタイプ選択性および前立腺選択性を示し、BPH に伴う LUTS に対し優れた改善作用を示した。 α_{1A} -AR は前立腺および尿道に各 α_1 -AR サブタイプの中で最も優位に発現していることから、当初は、silodosin は前立腺を弛緩し、さらに尿道を拡張して、尿道閉塞に伴う排尿症状を改善すると考えられていた。しかし silodosin は、排尿症状のみならず蓄尿症状も改善することが明らかになり、さらに、 α_1 -AR アンタゴニストは下部尿路の閉塞のない場合にも LUTS を改善することが報告された。これらの報告は、 α_{1A} -AR アンタゴニストは下部尿路閉塞の解除以外の薬理作用も持つことを示唆している。一方、LUTS 患者において膀胱血流が低下し、 α_1 -AR アンタゴニストの投与によってその血流量が改善することも報告されている。このような報告から、下部尿路閉塞の有無に関わらない新規作用メカニズムとして、膀胱血流の改善作用が提唱されたが、詳細は明らかになっていない。

LUTS の病態モデルとしては、下部尿路閉塞の無いモデルとして慢性膀胱虚血 (CBI) モデルがあり、下部尿路閉塞を有する動物モデルとして下部尿路閉塞 (BOO) モデルがある。従って、CBI モデルおよび BOO モデルを用いて α_{1A} -AR アンタゴニストの作用を比較検討することで、下部尿路閉塞の有無に関わらない α_{1A} -AR アンタゴニストの作用の検討が可能である。

そこで本研究では、silodosin の排尿動態改善作用の新規作用メカニズムを明ら

かにすることを目的とし、これらのモデルを用いて silodosin の膀胱血流改善作用とその膀胱機能に及ぼす効果について解析した。

1. 選択的 α_{1A} -AR アンタゴニスト silodosin の動脈硬化性変化による慢性膀胱虚血モデルにおける膀胱血流と膀胱機能に対する効果の検討

近年、生活習慣病による動脈硬化とその結果としての膀胱の虚血が LUTS の発症に関与することが示唆されている。CBI モデルは動脈硬化による慢性の膀胱虚血を原因とした下部尿路閉塞の無い LUTS モデルである。膀胱の血流低下と排尿回数の増加が観察されるなど、LUTS の病態を反映していることから、薬物の評価に有用である。そこで、下部尿路閉塞の無い LUTS に対する作用機構を明らかにするために、silodosin のラット CBI モデルにおける作用を検討した。

排尿動態の変化を、Frequency Volume Chart (FVC) およびシストメトリーにて評価した。膀胱の血流量はレーザースペックル血流計を使用し、血流低下による酸化ストレス増加の指標として、尿中および膀胱組織中の酸化ストレスマーカー量を測定した。また、膀胱組織中の血管における各 α_1 -AR サブタイプの mRNA の発現は in situ hybridization 法を用いて比較した。

CBI 群において排尿回数の増加、排尿間隔の短縮を誘導した。Silodosin は排尿回数を抑制し、排尿間隔を延長させ、排尿動態を改善した。CBI 群において sham 群に比べて、生理食塩水注入前の膀胱の血流量に有意な低下が認められた。膀胱内への生理食塩水注入による膀胱の血流低下は CBI 群において sham 群に比べ、より大きく低下した。Silodosin は CBI 処置による生理食塩水注入前の膀胱の血流低下を有意に抑制し、生理食塩水注入による血流低下を改善した。Silodosin は CBI モデルにおける酸化ストレスマーカーの増加を抑制した。Sham 群および CBI 群のどちらにおいても、膀胱微小血管における各 α_1 -AR サブタイプの mRNA の発現が検出され、 α_{1a} -AR mRNA が優位である傾向が観察された。

これらの結果から、ラット CBI モデルにおいて、silodosin は、1) α_{1A} -AR を介した膀胱の微小血管の弛緩により、2) 膀胱血流を改善させ、3) 膀胱組織中の酸化ストレスを軽減することで、4) 排尿動態を改善する、というメカニズムが示唆された。以上より、silodosin は、下部尿路の閉塞を有しない LUTS 患者の症状の改善は、膀胱血流の改善による可能性が考えられた。

2. 選択的 α_{1A} -AR アンタゴニスト silodosin の慢性膀胱虚血モデルにおける膀胱神経および平滑筋の変化に対する効果の検討

慢性的な虚血は神経支配と平滑筋機能に負の影響を与えるため、これらの影響が LUTS の発症に重要であることが考えられる。第 1 章において silodosin がラット CBI モデルの膀胱血流を改善したことから、silodosin は膀胱の神経支配や平滑筋機能を改善すると考えられるが、これらの点は明らかになっていない。

そこで、まずラット CBI モデルの膀胱において、神経細胞の分布と NGF の発現を免疫染色法により、膀胱平滑筋機能についてはラットの摘出膀胱を用いた張力測定試験および膀胱平滑筋組織の線維化の定量を行った。最後に、CBI モデルの膀胱における M2 および M3 受容体の発現は RT-PCR 法で解析した。

ラット CBI モデルでは、膀胱組織での神経繊維の減少、NGF の産生増大が認められた。Silodosin はこの神経線維の減少を抑制し、NGF の発現を低下させた。摘出膀胱を用いた張力測定試験では、CBI 群の摘出膀胱の KCl および carbachol に対する収縮反応は、sham 群の摘出膀胱と比較して有意に低下したが、silodosin 群では収縮力は低下しなかった。CBI 群の膀胱において、組織の線維化と平滑筋層の減少が認められたが、silodosin 群ではこのような変化は観察されなかった。ラット CBI モデルにおける M3 受容体陽性細胞数および mRNA レベルの減少は silodosin によって抑制された。

以上のように、silodosin が CBI モデルにおける部分的除神経と膀胱収縮力を改善することを明らかにした。第 1 章の結果から、CBI モデルでは血流の低下により酸化ストレスが増大することが明らかとなり、酸化ストレスは除神経および平滑筋の機能低下を誘導することが知られている。従って、silodosin の膀胱血流増加作用による酸化ストレスの軽減が、除神経により誘発される神経活性化の抑制および排尿筋の収縮力の改善を介して LUTS を改善させると考えられた。

3. 選択的 α_{1A} -AR アンタゴニスト silodosin の下部尿路閉塞モデルにおける膀胱血流と膀胱機能に対する効果の検討

BPH を伴う LUTS の患者の内、少なくとも半数以上は下部尿路の閉塞を伴っており、下部尿路閉塞と血流の関連も無視できない。そこで下部尿路閉塞を伴うラット BOO モデルにおいて、排尿動態と膀胱血流に対する silodosin の作用を

同様に検討した。

ラット BOO モデルにおいても排尿回数の増加、排尿間隔の短縮が誘導され、silodosin 群では、これらの排尿動態パラメータが改善した。BOO 群において sham 群に比べて、膀胱の血流量に有意な低下が認められ、silodosin はこの低下を有意に抑制した。尿中の酸化ストレスマーカーと NGF の量は BOO 群で増加したが、silodosin 群では BOO 群に比べ有意に低下した。ラット BOO モデルにおける部分的な神経線維数の低下と NGF の発現増加は silodosin 投与により抑制された。ラット膀胱組織中の血管では α_{1a} -AR mRNA が多く発現しており、BOO モデルにおいても各 α_1 -AR サブタイプの発現の比率に変化はなかった。ヒト膀胱組織中の血管でも α_{1a} -AR mRNA が優位に発現していた。

以上より、silodosin はラット BOO モデルにおいても α_{1A} -AR を介した膀胱血流の改善により排尿動態を改善するメカニズムが示唆された。また、ヒトの膀胱の血管において α_{1a} -AR の mRNA が優位に発現していたことから、ヒトにおいても同様の作用を持つ可能性が示唆された。

総括

以上のように、選択的 α_{1A} -AR アンタゴニストである silodosin は、ラット CBI モデルおよびラット BOO モデルにおいて、膀胱組織中の血管を弛緩させることで膀胱血流を増加させ、排尿動態を改善することが示唆された。さらにその排尿動態の改善のメカニズムとして、膀胱除神経および膀胱平滑筋の線維化の抑制が関与すると考えられた。さらに、ヒトの膀胱微小血管においても α_{1a} -AR mRNA が優位に発現していたことから、LUTS 患者においても、silodosin の排尿症状および蓄尿症状の改善作用の一部には、膀胱組織中の血管を介した膀胱血流の改善作用が関わりと考えられた。 α_{1A} -AR アンタゴニストは BPH を有する男性にのみ適応を持つが、膀胱血流の低下は性別に関係なく LUTS の発症原因の 1 つと考えられる。従って、今回の結果は α_{1A} -AR アンタゴニストが性別に関係なく、下部尿路閉塞を伴わない LUTS に対しても治療効果を発揮することを示唆していると考えられる。

論文審査結果の要旨

論文提出者：五井 嘉明□

論文審査委員 (主査)：平澤 典保

論文題目：選択的 α_{1A} アドレナリン受容体アンタゴニスト、シロドシンの膀胱血流
改善作用に関する研究

下部尿路症状 (LUTS) は、蓄尿症状、排尿症状および排尿後症状からなる尿の貯留や排出に関係する症状症候群であり、高齢化が進む現在では大きな問題である。特に高齢男性においては前立腺肥大症 (BPH) による尿道の閉塞が LUTS の主要な病因となっている。 α_{1A} -AR サブタイプ選択的阻害薬であるシロドシンは、BPH に伴う LUTS に対し優れた改善作用を示すことが明らかにされており、その作用機構として前立腺を弛緩し、さらに尿道を拡張することで、尿道閉塞に伴う排尿症状を改善すると考えられていた。しかしシロドシンは、排尿症状のみならず蓄尿症状も改善することや、下部尿路の閉塞のない場合にも LUTS を改善することが報告され、未知の作用が存在することが示唆されてきた。このような背景から、本研究は、下部尿路閉塞の無いモデルとして慢性膀胱虚血 (CBI) モデル、下部尿路閉塞を有する動物モデルとして下部尿路閉塞 (BOO) モデルを用い、シロドシンの排尿動態改善作用の新規作用メカニズムを明らかにすることを目的として行われたものである。

本研究では以下の点を明らかにしている。第 1 章では、シロドシンのラット CBI モデルにおける作用を検討し、シロドシンは、膀胱の微小血管の弛緩により、膀胱血流を改善させ、膀胱組織中の酸化ストレスを軽減することで、排尿動態を改善する、というメカニズムを示唆した。第 2 章では、ラット CBI モデルの膀胱において、シロドシンの膀胱血流増加作用による酸化ストレスの軽減が、除神経により誘発される神経活性化を抑制し、その結果、排尿筋の収縮力の改善することにより LUTS を改善させることを示唆した。第 3 章では、シロドシンはラット BOO モデルにおいても α_{1A} -AR を介した膀胱血流の改善により排尿動態を改善することを示唆した。

以上のように、選択的 α_{1A} -AR アンタゴニストであるシロドシンは、ラット CBI モデルおよび BOO モデルにおいて、膀胱組織中の血管を弛緩させることで膀胱血流を増加させ、排尿動態を改善することを初めて明らかにしたものである。さらにその排尿動態の改善のメカニズムとして、膀胱除神経および膀胱平滑筋の線維化の抑制が関与することを示唆した。これらの知見は、 α_{1A} -AR アンタゴニストは現在 BPH を有する男性にのみ適応が認められているが、膀胱血流の低下は性別に関係なく LUTS の発症原因の 1 つと考えられることから、今回の結果は α_{1A} -AR アンタゴニストが性別に関係なく、下部尿路閉塞を伴わない LUTS に対しても治療効果を発揮することを示唆しており、医療薬学において重要な知見であると考えられる。よって、本論文は博士 (薬科学) の学位論文として合格と認める。