

論文の内容の要旨

論文題目 下部尿路機能における EP2 受容体の役割に関する研究
氏名 栗原良子

【序論】

膀胱および尿道とそれらを支配する神経から構成される下部尿路は、蓄尿と排尿の 2 つの相反する機能を司る。蓄尿時に膀胱は弛緩し、尿道は収縮して禁制を維持し、排尿時に膀胱は収縮し、尿道は弛緩することで効率的な尿排出に寄与する。尿道は、交感神経から放出されるノルアドレナリンによる α_1 受容体刺激を介して収縮する。前立腺肥大症を呈する患者において排尿障害を含む下部尿路症状が認められる。排尿障害は、前立腺の肥大に基づく尿道狭窄（機械的閉塞）に加え、前立腺および膀胱頸部における平滑筋の過収縮に基づく尿道狭窄（機能的閉塞）に起因すると考えられている。一方、ノルアドレナリンによる尿道収縮反応に対して抑制反応を示す α_1 受容体拮抗薬は、前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療薬として世界中で使用されている。加えて、尿道弛緩作用を示すホスホジエステラーゼ 5 阻害薬は、前立腺肥大症患者において国際前立腺症状スコアを改善させることが報告されている。以上より、尿道弛緩作用を有する化合物は、尿道狭窄に起因する排尿障害を改善させる可能性が示唆される。

Prostaglandin E₂ (PGE₂) は、様々な動物種の尿道組織を弛緩させる。PGE₂ による尿道組織の弛緩反応に環状アデノシンリン酸 (cAMP) 依存的な経路が関与することが示唆されている。PGE₂ に応答する受容体として EP1, EP2, EP3 および EP4 受容体が知られており、これら 4 つのサブタイプの中で、EP2 および EP4 受容体が cAMP の濃度上昇に関与する。これらの知見から、尿道組織における PGE₂ 誘発弛緩反応には、EP2 および (もしくは) EP4 受容体が関与することが示唆される。しかしながら、薬理的検証に用いることができる、EP2 受容体に対して十分な選択性を示す化合物に関する報告はこれまでになく、尿道における EP2 受容体の役割について薬理的に十分に解明されていない。

最近になって、CP-533,536 は EP2 受容体に対して選択的な刺激作用を有することが報告された。そこで、本研究では、主に尿道に焦点をあて、下部尿路機能における EP2 受容体の役割を解明することを目的とし、CP-533,536 を用いた薬理的検討を行った。

【本論】

1. CP-533,536 の薬理学的特性

ラット EP2 受容体およびラット EP4 受容体に対する CP-533,536 の刺激作用を検討した。

PGE₂ はラット EP2 受容体、ラット EP4 受容体発現細胞の cAMP 量を濃度依存的に上昇させ、その EC₅₀ 値はそれぞれ 1.3 nM, 17 nM であった。CP-533,536 は、ラット EP2 受容体発現細胞の cAMP 量を濃度依存的に上昇させた (EC₅₀ = 3.0 nM) が、ラット EP4 受容体発現細胞の cAMP 量は 10 μ M までの濃度において上昇させなかった。

以上の結果から、cAMP 量を指標とした評価系において、PGE₂ はラット EP2 およびラット EP4 の両受容体に対して刺激作用を示すことが確認された。一方、CP-533,536 はラット EP4 受容体に比してラット EP2 受容体に選択的な刺激作用を示すことが検証された。

2. 尿道における EP2 受容体の役割

ラット摘出尿道におけるフェニレフリン誘発収縮反応に対する PGE₂ (0.01-10 μ M) および CP-533,536 (0.01-10 μ M) の弛緩作用を検討した。PGE₂ および CP-533,536 は、ラット摘出尿道標本におけるフェニレフリン誘発収縮反応を濃度依存的に弛緩させ、その作用は溶媒群に比して有意であった。ラット摘出尿道におけるこれら 2 化合物の弛緩作用活性の順列は、細胞評価系における EP2 受容体刺激作用の EC₅₀ 値の順列と一致していると考えられた。また、CP-533,536 により惹起される最大弛緩反応は、PGE₂ により惹起される最大弛緩反応と同程度であった。以上より、ラットの尿道組織における弛緩反応に EP2 受容体刺激

が寄与することが示唆された。

次に、ラットの尿道組織における cAMP 量に対する PGE₂ (0.1-10 μM) および CP-533,536 (0.1-10 μM) の作用を検討した。PGE₂ および CP-533,536 は尿道組織中の cAMP 量を濃度依存的に上昇させ、DMSO 群に比して有意であった。さらに、ラットの摘出尿道における PGE₂ および CP-533,536 による弛緩反応は、これら 2 化合物が尿道組織中 cAMP 量を上昇させる濃度範囲において認められた。これらより、EP2 受容体刺激は尿道組織中の cAMP 量を上昇させる経路と関連すること、EP2 受容体刺激に基づく尿道弛緩反応に cAMP 依存的な経路が関与することが示唆された。

続いて、麻酔ラットの尿道内圧に対する PGE₂ (0.003-0.3 mg/kg, i.v.) および CP-533,536 (0.003-0.3 mg/kg, i.v.) の作用を検討した。PGE₂ および CP-533,536 はラットにおける尿道内圧を用量依存的に低下させ、溶媒群に比して有意であった。これより、EP2 受容体刺激は尿道内圧の低下に寄与することが示唆された。

3. 膀胱機能に対する EP2 受容体刺激の影響

PGE₂ は尿道のみならず膀胱機能にも関与することが報告されている。特に、PGE₂ の膀胱機能亢進作用に EP1 および EP3 受容体が関与することが示唆されている。しかしながら、膀胱機能における EP2 受容体の役割に関する知見は少ない。本研究では、膀胱機能における EP2 受容体の役割を考察することを目的として、シストメトリー法を用いて、麻酔ラットにおける最大膀胱内圧、排尿間隔、および排尿閾値圧に対する CP-533,536 の影響を評価した。CP-533,536 (0.03-0.3 mg/kg, i.v.) は、最大排尿圧、排尿間隔、および排尿閾値圧に対して顕著な影響を及ぼさず、溶媒に比して統計的有意差は認められなかった。膀胱機能における EP2 受容体の役割を解明するには、さらなる研究が必要であると考えられる。しかしながら、本研究では、CP-533,536 (0.03-0.3 mg/kg, i.v.) は尿道内圧を有意に低下させることを明らかにしており、ラットの下部尿路組織において、EP2 受容体刺激による尿道機能への作用は、膀胱と比較して選択的に発現することが示唆された。

4. 排尿に対する EP2 受容体刺激薬の作用

α₁ 受容体刺激により機能的な尿道狭窄を誘発することで排尿障害を惹起させたラットを用い、残尿量の増加および排尿効率の低下に対する CP-533,536 の作用を検討した。

まず、ラットにおいて α₁ 受容体刺激による機能的な尿道狭窄を誘発することを目的に、ミドドリン (1 mg/kg, i.v.) を投与した。ミドドリンは麻酔ラットにおける尿道内圧を顕著に上昇させた。ミドドリンは生体内で活性代謝物に変換され、α₁ 受容体刺激作用を示す。このことから、本実験で観察されたミドドリンによる尿道内圧上昇は、α₁ 受容体刺激を介した尿道狭窄の結果惹起された反応であると考えられた。CP-533,536 (0.03-0.3 mg/kg, i.v.) はミドドリンにより上昇した尿道内圧を用量依存的に低下させ、その作用は溶媒に比して有意であった。CP-533,536 は、α₁ 受容体刺激薬であるフェニレフリンにより誘発される尿道収縮反応を弛緩させることを本研究で明らかにしている。これらの知見から、EP2 受容体刺激薬は、α₁ 受容体刺激に基づく尿道狭窄を緩和することで尿道内圧を低下させると考えられた。

次に、ラットにおいて、ミドドリン (1 mg/kg, i.v.) により尿道狭窄を引き起こし、排尿障害を誘発することを試みた。ミドドリンは、残尿量を顕著に増加させるとともに、排尿効率を顕著に低下させた。このことから、ミドドリンは機能的な尿道狭窄を介して、残尿量の増加および排尿効率の低下という排尿障害状態を惹起することが示唆された。このミドドリン誘発排尿障害ラットにおいて、CP-533,536 (0.03-0.3 mg/kg, i.v.) は残尿量を用量依存的に減少させ、排尿効率を用量依存的に改善させた。CP-533,536 の作用は溶媒に比して有意であった。効率的な尿排出には、協調のとれた尿道の弛緩および膀胱の収縮が必要であると考えられている。本研究では CP-533,536 は有意な尿道内圧低下作用を示す一方、膀胱機能に対しては影響を及ぼさないことを明らかにしている。従って、機能的な尿道狭窄に起因する排尿障害に対する EP2 受容体刺激薬の改善作用は、膀胱収縮に対する増強作

用ではなく，尿道の弛緩作用に基づく尿道狭窄緩和を介した反応であると考えられた。

【結語】

本研究では，下部尿路機能における EP2 受容体の役割の一旦を薬理的に解明した。EP2 受容体刺激は，ラットにおいて尿道弛緩反応を惹起し，尿道内圧を低下させた。また，その経路に cAMP が関与する可能性を示した。一方，膀胱機能における EP2 受容体の役割は，尿道に比して顕著でないことが示唆された。さらに，EP2 受容体刺激薬は，ミドドリン誘発排尿障害ラットにおける残尿量の増加および排尿効率の低下を改善させることを示した。その機序として，EP2 受容体刺激が， α_1 受容体刺激に基づく尿道狭窄を緩和することが示唆された。

選択的な EP2 受容体刺激薬に関するさらなる研究は，新規な機序に基づく排尿障害治療薬を提供する可能性を持つと考えられる。