

論文の内容の要旨

論文題目 前立腺におけるエンドセリン-1 と選択的エンドセリン A 受容体拮抗薬の特性の検討

氏 名 今 莊 智 恵 子

目的：前立腺におけるエンドセリンに関連した収縮機能を研究することにより、エンドセリン A 受容体拮抗薬の前立腺肥大症治療薬としての可能性を検討すること。

研究方法：実験 I . 至適条件設定実験

実験 1. [125 I]エンドセリン-1 (ET-1) を用いた結合実験において、ヒトおよびイヌ前立腺に対する至適実験時間を検討した。

実験 2. ヒト前立腺切片を用いた等張性収縮実験を行い、ET-1 による試験管内での収縮反応を観察し、本実験での ET-1 の至適投与量を検討した。

実験 3. イヌ前立腺部尿道内圧の測定下に ET-1 を投与し、本実験での至適投与方法と投与量を検討した。

実験Ⅱ.本実験

実験 1. ヒトおよびイヌ前立腺において [125 I]ET-1 を用いた飽和結合実験と 2 種のエンドセリン A(ET_A) 受容体拮抗薬 (PD155080、BQ123) を用いた競合実験を行い、エンドセリン受容体の分布および ET-1、 ET_A 受容体拮抗薬のエンドセリン受容体に対する親和性、選択性につき検討した。

実験 2. ヒト前立腺切片を用いて ET-1 による等張性収縮実験を行い、 ET_A 受容体拮抗薬の収縮阻害効果を検討した。

実験 3. イヌ前立腺部尿道内圧の測定下に ET-1 を静脈内投与し、尿道内圧の変化を観察した。次に ET_A 受容体拮抗薬および α -ブロッカーを投与し、収縮阻害効果を検討した。

結果：実験Ⅰ

実験 1. ヒト前立腺に対しては予備反応時間 10 分間、反応時間 120 分間、洗浄 1 分間、イヌ前立腺に対しては予備反応時間 20 分間、反応時間 120 分間、洗浄 5 分間が至適反応時間であった。

実験 2. ET-1 は 10^{-10} M よりなだらかで 20 分間以上持続する収縮を起こし、収縮は 10^{-6} M で最大となった。

実験 3. 動物実験における ET-1 投与方法は薬剤を生理食塩水 10ml に溶解し、手動で静脈内投与する方法、投与量は 50 ng/kg、250 ng/kg、500 ng/kg が至適であった。

実験Ⅱ.本実験

実験 1. [125 I]ET-1 を用いた結合実験で、 $[^{125}$ I]ET-1 の特異的結合

結論：前立腺には ET 受容体、特に ET_A 受容体が豊富に分布しており、ET-1 の投与は生体内でも試験管内でも有意な収縮を起こした。また、これらの収縮は ET_A 受容体拮抗薬にて阻害された。生体内での収縮は α -ブロッカーでは阻害されなかった。これらの実験結果より ET_A 受容体拮抗薬は α -ブロッカーが無効または効果が不十分な前立腺肥大症による排尿障害に対する治療薬として有用である可能性が示唆された。