

審査の結果の要旨

氏名 今 莊 智 恵 子

本研究は前立腺肥大症による排尿障害に関係すると考えられる、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したものであり、下記の結果を得ている。

1. ヒトおよびイヌ前立腺において $[^{125}\text{I}]\text{ET-1}$ 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。その結果、 $[^{125}\text{I}]\text{ET-1}$ を用いた結合実験で、 $[^{125}\text{I}]\text{ET-1}$ の特異的結合は飽和曲線を描き、Kd (解離定数)、Bmax (最大結合部位数) はヒト前立腺で 0.55 ± 0.12 nM、 47.14 ± 10.26 fmol/mg wet weight、イヌ前立腺で 1.36 ± 0.27 nM、 22.36 ± 7.74 fmol/mg wet weight であった。2種のエンドセリン受容体のサブタイプ(ET_A 受容体、 ET_B 受容体)の密度比はヒトおよびイヌ前立腺とも 3 : 2 であった。 ET_A 受容体に対する親和性は BQ123 に比し PD155080 で有意に大であったが、 ET_A 受容体と ET_B 受容体に対する選択性には差がなかった。
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。その結果、ET-1 はヒト前立腺に対して有意な収縮を起こした。最大収縮 E_{max} 0.17 ± 0.03 g/mm²、最大の 50% の反応を起こす ET-1 の濃度 EC_{50} 0.49 ± 0.11 nM であった。PD155080、BQ123 は ET-1 の dose-response curve を右方へ変位させ

たが、ET_B 受容体作動薬であるサラホトキシシ(S6C)による収縮には影響を及ぼさなかった。

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 -ブロッカーを前投与し、ET-1 による尿道内圧の変化に対する効果を検討した。

その結果、イヌ前立腺部尿道内圧測定で、ET-1 はなだらかで持続の長い前立腺部尿道内圧の上昇を引き起こした。収縮高は用量依存性であり、250 ng/kg 投与、500 ng/kg 投与にて phenylephrine 10 μ g/kg による収縮の各 $9.8 \pm 1.5\%$ 、 $16.1 \pm 4.9\%$ であった。持続時間は各 384.0 ± 136.2 秒、 300.8 ± 113.6 秒であり、phenylephrine の約 2 倍程度の持続であった。ET_A 受容体拮抗薬 PD155080 は ET-1 による尿道の収縮反応を用量依存性に阻害し、1.0 mg 投与にて完全に阻害した。 α -ブロッカーは ET-1 による尿道の収縮に影響を与えなかった。

以上、本論文は 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あることを明らかにした。本研究は前立腺肥大症に対する薬物療法の発展に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。