骨盤内血流を標的とした下部尿路症状に対するニコランジルの効果

清水 翔吾, 清水 孝洋, 東 洋一郎, 齊藤 源顕

下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms : LUTS) の従来の治療戦略は、膀胱平滑筋収縮や前立腺増殖、肥大といった下部尿路臓器そのものに対して注目されていたが、最近の疫学調査から動脈硬化の危険因子 (高血圧、脂質異常、喫煙、糖尿病) と LUTS の関連性が報告され、下部尿路臓器だけでなく血流という観点から全身を治療標的とする概念が提唱されている。基礎研究においても、加齢による血管内皮機能の低下および生活習慣病等による動脈硬化から、膀胱および前立腺への血流が低下し、過活動膀胱および前立腺肥大が惹起されることが、動物モデルにて報告されている。著者らは下部尿路臓器での慢性虚血 (血流低下) を改善することで、LUTS (過活動膀胱および前立腺肥大症) への改善効果が期待できるとの仮説をたてた。前立腺肥大等により誘発される急性尿閉は、尿閉および尿閉解除時に虚血再灌流障害を発生させ、膀胱機能障害を惹起する。著者らは、ATP 感受性カリウム (ATP sensitive potassium : K_{ATP}) チャネル開口薬ニコランジルのラット急性尿閉モデルに腹腔内投与した。その結果、尿閉解除時に再開する血流が、ニコランジル投与群では急性尿閉群と比べて、増加していた。また、急性尿閉群ではコントロール群に比べて、膀胱収縮力の低下および膀胱上皮でのアポトーシスの指標となる TUNEL 陽性細胞の増加がみられたが、ニコランジル投与により、これらの変化をコントロールレベルまで抑制した。また、過活動膀胱モデルとされる自然発症高血圧ラット (spontaneously hypertensive rat : SHR) にニコランジルの慢性投与することで、膀胱血流増加と同時に頻尿の改善効果が得られた。さらに、SHR 前立腺においては、ニコランジル慢性投与により、前立腺血流増加、酸化ストレスの減少および前立腺過

形成抑制効果が観察された。以上より、ニコランジルの従来報告されていた膀胱、前立腺平滑筋への弛緩作用に加えて、下部尿路臓器の血管平滑筋弛緩作用によって大幅な血流増加を促したことで下部尿路症状が改善したことが推測される。2014 年 4 月にホスホジエステラーゼ (PDE) 5 阻害薬 (タダラフィル) が本邦で初めての前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬として発売された。PDE5 阻害による一酸化窒素 (nitric oxide : NO) の作用増強によって、PDE5 阻害薬は、血管平滑筋弛緩による血流改善作用、膀胱頸部・前立腺・尿道の平滑筋弛緩作用および求心性神経活動の抑制作用を有すると考えられている。以上から、K_{ATP} チャネル開口作用と NO ドナー作用を有するニコランジルも同様に、前立腺肥大に伴う下部尿路症状を改善することが期待される。本稿では、骨盤内血流低下および下部尿路症状を呈する動物モデルに対するニコランジルの効果について、著者らの最近の知見を中心に紹介する。

1. 緒言

膀胱血流は生理的環境において排尿周期と呼応して劇的に変化している (1)。膀胱血流障害は膀胱機能に影響し、様々な病態の根幹になることが近年の研究成果から明らかになってきた。急性膀胱虚血は骨盤内手術や急性尿閉時にしばしばみられるが、膀胱機能障害の大部分が一過性である。一方、慢性膀胱虚血は動脈硬化症および前立腺肥大症に伴う下部尿路閉塞などでみられ、軽中等症の場合は排尿筋過活動により過活動膀胱を呈し、重症になると排尿筋低活動から低活動膀胱になると考えられている (2)。さらに、動脈硬化による骨盤内血流の低下が前立腺肥大を引き起こす一因

になるとの報告もある(2)。ATP感受性カリウム(ATP sensitive potassium: K_{ATP})チャネルの開口は、 K^+ 流入によって平滑筋細胞膜の過分極を起こし、細胞内カルシウム濃度を下げることで、平滑筋を弛緩させる。そのため、 K_{ATP} チャネル開口薬は排尿筋弛緩作用により膀胱蓄尿容積を増加させ、排尿回数を減少させることが動物モデルにおいて報告された(3)。狭心症薬として臨床で使用されているニコランジルは、 K_{ATP} チャネル開口作用と硝酸薬様作用を併せ持つ。よって、 K_{ATP} チャネル開口作用だけでなく一酸化窒素(nitric oxide: NO)によっても膀胱壁筋、尿道括約筋の弛緩に関与する。ニコランジルは排尿と蓄尿における正常膀胱反射に影響せず、不安定な膀胱収縮を改善するだけでなく(3)、前立腺肥大を想定した下部尿路閉塞モデルにおいて、血圧や心拍数の変化のない用量でも頻尿症状を改善することが報告されている(4)。また、他2種の過活動膀胱モデル(酢酸膀胱内注入によるC線維活性化を介した過活動膀胱およびneuronal NO synthase ノックアウトモデル)においても、ニコランジルは頻尿を抑制したという報告がある(3)。排尿障害の原因は排尿筋の性質変化だけでなく、膀胱血流量の減少、C線維求心性神経等の排尿機能に関わる神経の興奮性亢進が考えられていることから、ニコランジルは、血管平滑筋の弛緩および神経活動の抑制を介して排尿筋過活動を抑制していることが考えられた。

2. 急性尿閉に対するニコランジルの効果

当初、急性尿閉の原因として膀胱の過伸展による膀胱平滑筋障害および平滑筋微細構造の破綻、排尿筋収縮力低下が考えられてきた。著者らは急性尿閉およびその解除時に虚血再灌流障害が生じ、発生したフリーラジカルにより膀胱機能障害が生じることを報告した(5,6)。次に、ラット急性尿閉モデルでの膀胱平滑筋障害に対するニコランジルの効果を検討した。8週齢雄性Sprague-Dawley (SD)ラットに対し、ペントバルビタール麻酔下にて、尿道口をクランプした後、膀胱頂部に膀胱瘻を作成、膀胱内に生理食塩水をシリンジポンプにて3.0 mL (0.6 mL/min) 注入し、尿閉および虚血状態を誘発させた。30分後に尿閉状態を解除し、60分間解除状態を維持することで、急性尿閉および尿閉解除モデルを作成した。モデル作成中は、膀胱に挿入したカテーテルによる膀胱内圧測定およびレーザードップラーフローメーターのプロブを膀胱に付着させ、膀胱血流測定を行った。モデル作成後、膀胱を摘出し、膀胱平滑筋切片を作成した。クレブス液の入った恒温槽に切片を懸垂し、100 mM 塩化カリウム

(KCl) による収縮反応およびカルバコールの累積投与による最大収縮力と EC_{50} 値を測定した。さらに、薬物投与群として、ニコランジル(10 mg/kg)、非選択的 K_{ATP} チャネル開口薬クロマカリム(300 μ g/kg)、非選択的 K_{ATP} チャネル阻害薬グリベンクラミド(5 mg/kg)を尿閉開始30分前に腹腔内投与した。急性尿閉群では非急性尿閉群と比較して、尿閉誘導時は膀胱内圧の上昇に伴い膀胱血流が急激に低下し、尿閉解除時には膀胱内圧低下に伴い膀胱血流の急激な増加がみられた。ニコランジルおよびクロマカリム投与群においては、尿閉解除時の膀胱血流増加が薬物非投与群に比べてみられた。しかし、グリベンクラミド投与群においては尿閉解除時の膀胱血流増加が薬物非投与群と比べて減少する傾向がみられた。膀胱内圧においては、薬物非投与群および薬物投与群との間に変化はみられなかった(図1)。膀胱平滑筋収縮実験では、急性尿閉群での平滑筋切片は非急性尿閉群に対し、KClおよびカルバコール刺激による収縮力が有意に低下し($P<0.05$)、ニコランジルおよびクロマカリム投与群では、これらの変化を非急性尿閉群レベルまで改善した。一方、 EC_{50} 値は統計学的有意な変化は見られなかった(7)。さらに急性尿閉群では膀胱組織中の酸化ストレスマーカーである8-isoprostane および膀胱上皮でのアポトーシスの指標であるTUNEL陽性細胞の増加がみられたのに対し、ニコランジルおよびクロマカリム投与群では、非急性尿閉群レベルまで減少がみられた(表1)。以上よりニコランジルは、急性尿閉および尿閉解除によって誘導される膀胱平滑筋障害を改善することが示唆された。

3. 血流障害による下部尿路症状

2002年国際禁制学会は尿意切迫感を必須とし、頻尿および切迫性尿失禁を伴うことが多い状態を「過活動膀胱」と定義した。日本排尿機能学会の試算によれば、国内だけでも40歳以上の成人における過活動膀胱患者数は約810万人とされる(8)。しかし、治療を必要とする約400万人の過活動膀胱患者の25%は現在の経口薬物療法(抗コリン薬等)による治療効果が得られていないとされている。さらに、口渴や便秘などの副作用により服薬継続困難な症例が多く存在している(9,10)。そのため、過活動膀胱の未知の発症機構を明らかにし、安全で長期間の内服継続可能な新規治療薬の開発につなげることは重要である。近年の疫学調査により、加齢や生活習慣病の蓄積が動脈硬化を引き起こし、動脈硬化の危険因子が多いほど男女とも排尿症状スコアが高いことが明らかになった(2)。さらに、

図1 ラット急性尿閉モデルでのニコランジル投与による膀胱内圧および膀胱血流

AUR：急性尿閉群，8週齢雄性SDラットに対して3 mL生理食塩水を膀胱内注入し，30分尿閉状態を維持し，60分後に解除した．Nic10：AURに対して尿閉30分前ニコランジル10 mg/kgを腹腔内投与した群．Crom300：AURに対して尿閉30分前クロマカリム300 µg/kgを腹腔内投与した群．Glib5：AURに対して尿閉30分前グリベンクラミド5 mg/kgを腹腔内投与した群．（文献7より改変）

表1 急性尿閉モデルに対するニコランジルの効果

Group	$E_{\max}$ 値 (g/mm ²)	EC_{50} 値 (10 ⁻⁶ M)	KCl (g/mm ²)	8-isoprostane (pg/mg protein)	K _{IR} 6.1/beta actin mRNA (×10 ⁻²)	K _{IR} 6.2/beta actin mRNA (×10 ⁻⁵)
Control	4.53 ± 0.15	1.03 ± 0.11	3.19 ± 0.14	1.03 ± 0.15	0.19 ± 0.01	0.73 ± 0.03
AUR	2.65 ± 0.29*	1.13 ± 0.19	1.62 ± 0.20*	1.78 ± 0.18*	0.36 ± 0.07*	5.16 ± 1.37*
Nic10	4.05 ± 0.33 [†]	1.23 ± 0.20	2.52 ± 0.23 ^{*,#}	1.04 ± 0.10 ^{*,#}	5.14 ± 2.58 ^{*,#}	54.52 ± 34.67
Crom300	3.36 ± 0.17 ^{*,#}	1.57 ± 0.27	2.25 ± 0.10 ^{*,#}	1.13 ± 0.08 ^{*,#}	3.61 ± 2.33 ^{*,#}	41.23 ± 22.41 ^{*,#}
Glib5	2.68 ± 0.24 ^{*,†,§}	0.89 ± 0.13 [§]	1.71 ± 0.16 ^{*,†,§}	1.76 ± 0.24 ^{*,†,§}	1.17 ± 0.79	4.49 ± 2.88

$E_{\max}$ 値：カルバコールに対する膀胱平滑筋の最大収縮力． EC_{50} 値：カルバコールに対する膀胱平滑筋の EC_{50} ．KCl：100 mM KClに対する膀胱の収縮力．8-isoprostane：膀胱組織中の酸化ストレスマーカー．Control：8週齢雄性SDラット群．AUR：急性尿閉モデル群，8週齢雄性SDラットに対して3 mL生理食塩水を膀胱内注入し，30分状態を維持し，60分後に解除した．Nic10：AURに対して尿閉30分前ニコランジル10 mg/kgを腹腔内投与した群．Crom300：AURに対して尿閉30分前クロマカリム300 µg/kgを腹腔内投与した群．Glib5：AURに対して尿閉30分前グリベンクラミド5 mg/kgを腹腔内投与した群．*：Controlと比べて有意差あり（ $P<0.05$ ）．[†]：AURと比べて有意差あり（ $P<0.05$ ）．[§]：Crom300と比べて有意差あり（ $P<0.05$ ）．（文献7より改変）

動物実験において，動脈硬化等により膀胱血流量が低下している場合，蓄尿（膀胱虚血）と排尿（膀胱血流上昇）の排尿サイクルに伴い虚血再灌流障害が生じ，酸化ストレス反応と炎症性サイトカインの放出，過活動膀胱のバイオマーカーのひとつである膀胱組織中の神経成長因子（nerve growth factor：NGF）濃度の増大，求心性C線維等の排尿筋過活動に関わる神経の活性化が引き起こされることが報告されている（2, 11）．

4. 過活動膀胱に対するニコランジルの効果

自然発症高血圧ラット（spontaneously hypertensive

rat：SHR）は遺伝的に高血圧を呈し，骨盤内血流の低下，膀胱組織中のNGF濃度の増大，中枢神経および末梢神経の変性，排尿筋過活動を示すことが報告されている（11）．著者らは膀胱血流量と排尿筋過活動の関係を調べるために，血管拡張作用を有するK_{ATP}チャネル開口薬ニコランジルを使用した．12週齢雄性SHRに対し，薬物投与群としてニコランジル（3, 10 mg/kg）をそれぞれ6週間，1日1回腹腔内投与した．対照群としてvehicle処置のSHRを使用した．高血圧研究では，SHRのコントロールとしてはWistar Kyoto（WKY）ラットが用いられるが，排尿筋過活動を評価するのに

はWKYラットは適切なモデルではないという報告があるため、本研究のコントロールはWistarラットを用いた(12). 血圧をテールカフ法, 膀胱血流量を水素ガスクリアランス法, 排尿活動を代謝ケージにて測定した. ニコランジル投与によるSHR群では血圧(収縮期, 平均, 拡張期)の変化はなかったが, 膀胱血流量の改善, 一回排尿量および一日排尿回数がコントロールレベルまでの改善がみられた. 一方, カルバコールによる膀胱平滑筋の最大収縮力には全群(コントロール, SHR, ニコランジル投与群)の間で有意差はみられなかった. 一方, コントロール群に対して高値であったSHR膀胱組織中のNGF濃度は, ニコランジル投与により有意な減少がみられた. このことから, 膀胱血流量の改善により排尿筋過活動が抑制されることが示唆された. 本モデルでのニコランジルの作用は膀胱平滑筋ではなく血管平滑筋への弛緩作用による, 排尿筋過活動抑制であると推察する(表2, 図2)(13).

図2 ニコランジルによる膀胱血流を介した過活動膀胱改善効果の分子機序

5. 膀胱, 前立腺での K_{ATP} チャンネルの発現

K_{ATP} チャンネルは内向き整流性 K^+ チャンネル (inwardly rectifying potassium channel: K_{IR}) とスルフォニルウレア受容体 (sulfonylurea receptors: SUR) より構成される. K_{IR} と SUR にはそれぞれ数種類のサブタイプが存在する ($K_{IR6.1}$, $K_{IR6.2}$, SUR1, SUR2A, SUR2B). その K_{IR} と SUR の種々のサブタイプの組み合わせが臓器によって異なることが, K_{ATP} チャンネルの薬理学的な性質を決定していると考えられている. 下部尿路臓器における K_{ATP} チャンネルの機能は循環器等の臓器と比べて, まだまだ不明な点が多い. 膀胱平滑筋の K_{ATP} チャンネルは, ヒトにおいては $K_{IR6.1}$ と SUR2B(14), ブタにおいては $K_{IR6.1}$ と SUR2A の組み合わせが報告されている(15). また, ヒト膀胱平滑筋では SUR1 の発現が免疫組織化学染色にて確認されている(16).

8週齢雄性SDラットにおいて, 上述した急性尿閉モデルを作成したところ, 膀胱での $K_{IR6.1}$ および $K_{IR6.2}$ mRNA の発現が非急性尿閉群と比べて有意に上昇し, ニコランジル (10 mg/kg) およびクロマカリム (300 μ g/kg) 腹腔内投与群において, 急性尿閉群と比べて $K_{IR6.1}$ mRNA の発現がさらに上昇していた(表1)(8). また, 18週齢雄性SHR膀胱ではWistar ratに対して, $K_{IR6.1}$ mRNA の発現が有意に増加していた. さらに, ニコランジル (10 mg/kg) 腹腔内投与群の膀胱において, $K_{IR6.1}$ および $K_{IR6.2}$ mRNA の発現がSHR群に対して有意に増加していた(表2)(13). また, 雄性SDおよびWistarラット膀胱の $K_{IR6.1}$ mRNA の発現は $K_{IR6.2}$ mRNA と比べて100倍以上高値であった(8). 以上のことから, $K_{IR6.1}$ はヒト, ブタ, ラットの膀胱平滑筋において重要な機能を果たしていることが予測される. ヒト前立腺においては $K_{IR6.1}$, $K_{IR6.2}$, SUR1, SUR2B, ヒト間質細胞においては $K_{IR6.1}$ および SUR2B が発現することが報告されているが, 詳細な解析は未だ行われていない(17).

表2 過活動膀胱モデルに対するニコランジルの効果

Group	膀胱血流量 (mL/min/100 g tissue)	E_{max} 値 (g/mm ²)	1回排尿量 (mL)	NGF (pg/mg protein)	$K_{IR6.1}$ /beta actin mRNA ($\times 10^{-3}$)	$K_{IR6.2}$ /beta actin mRNA ($\times 10^{-5}$)
Wistar	231.3 $\pm$ 12.5	1.64 $\pm$ 0.07	1.43 $\pm$ 0.11	14.8 $\pm$ 2.2	0.89 $\pm$ 0.14	0.76 $\pm$ 0.21
SHR	142.0 $\pm$ 17.5*	1.63 $\pm$ 0.06	0.46 $\pm$ 0.03*	29.0 $\pm$ 3.1*	1.73 $\pm$ 0.25*	1.55 $\pm$ 0.40
Nic3	171.8 $\pm$ 10.8*	1.74 $\pm$ 0.05	0.52 $\pm$ 0.02*	20.0 $\pm$ 0.9 [#]	1.68 $\pm$ 0.64	2.16 $\pm$ 1.01
Nic10	214.5 $\pm$ 13.5 ^{#, §}	1.63 $\pm$ 0.09	0.75 $\pm$ 0.13 ^{*, #}	16.4 $\pm$ 1.9 ^{#, §}	3.94 $\pm$ 1.08 ^{*, #}	8.54 $\pm$ 3.17 ^{*, #}

E_{max} : カルバコールに対する膀胱平滑筋の最大収縮力. 1回排尿量: 代謝ケージでの1回排尿量. NGF: nerve growth factor. Wistar: Wistarラットに vehicle を投与した群. SHR: spontaneously hypertensive rat (SHR) に vehicle 投与した群. Nic3: SHR にニコランジル 3 mg/kg を投与した群. Nic10: SHR にニコランジル 10 mg/kg を投与した群. 薬物は6週間1日1回腹腔内投与した. *: Wistar と比べて有意差あり ($P < 0.05$).
[#]: SHR と比べて有意差あり ($P < 0.05$). [§]: Nic3 と比べて有意差あり ($P < 0.05$). (文献13より改変)

6. 前立腺肥大（過形成）に対するニコランジルの効果

膀胱に近接する前立腺が肥大すると尿道閉塞による排尿困難が生じ、二次的に発生した刺激が膀胱に作用し頻尿や夜間頻尿など排尿障害を引き起こす。よって前立腺肥大の抑制は排尿障害を予防する意味で極めて重要である。前立腺肥大は40歳以上で症状が出始め、80歳までには80%の人が経験すると報告されている。これまでに治療薬として使用されてきた薬剤は主に α_1 受容体遮断薬や5 α 還元酵素阻害薬の2剤であった。しかし、上記の薬剤は血圧低下（浮動性めまい）および性機能障害（勃起不全、射精障害）などの副作用が報告されている。そのため、既存の薬剤とは異なる機序の薬剤の開発は前立腺肥大を伴う排尿障害に苦しむ人々にとって福音であり、前立腺肥大の分子機構の解明は社会的に強く求められている課題である。従来、前立腺過形成の原因は加齢と性ホルモンが影響していることが中心に考えられてきたが(18)、近年、高血圧および動脈硬化と前立腺肥大の関係を示唆する報告がある(2)。さらに、2014年本邦にて、ホスホジエステラーゼ(PDE5)阻害薬(タダラフィル)が前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬として発売された。機序として、尿道や前立腺平滑筋等を弛緩させ、下部尿路組織における血流や酸素供給を増加させることで、前立腺肥大症に伴う排尿障害を緩和させると考えられている(19)。著者らは骨盤内および前立腺血流量の低下が前立腺の細胞増殖および過形成に関与し、前立腺血流量を改善することで、前立腺の過形成を抑制することができるのではないかと推測した(2, 20)。

SHRは一定の週齢(15週齢)を超えると腹側前立腺が肥大し、前立腺の血流量が低下することが報告されていた。よって前立腺血流量低下が細胞増殖に関与することが考えられていたが、その分子機構は未解明な点が多い(21)。著者らは、12週齢雄性SHR(前立腺肥

大モデル)にニコランジル(3, 10 mg/kg)をそれぞれ6週間、1日1回腹腔内投与した。対照としてvehicleを投与したSHRと、SHRのコントロールとしてWKYラット(WKY群)の計4群で実験を行った。実験方法として、血圧および前立腺血流量を測定した後前立腺を摘出し、各種傷害マーカーおよび組織学的検討を行った。その結果、SHR前立腺ではWKY群に対して前立腺血流量の低下がみられた。一方、酸化傷害のマーカーであるmalondialdehyde、低酸素応答性転写因子であるhypoxia inducible factor-1 α 、線維化や細胞増殖のマーカーであるtransforming growth factor-beta1, basic fibroblast growth factor およびalpha-smooth muscle actinの発現がWKY群に対して高値であった。ニコランジル投与において、SHR群における前立腺血流の上昇、酸化ストレス、低酸素および細胞増殖に関わるマーカーの減少がみられた。一方、HE染色による組織学的検討を行ったところ、SHR腹側前立腺において上皮の過形成等が多くみられた。しかし、ニコランジル投与群では過形成像はあまり多くみられなかった。男性ホルモンの指標となるジヒドロテストステロンは、コントロール、SHRおよびニコランジル投与群間で有意な差はみられなかった(表3)(20)。よって、本モデルでは、前立腺の血流低下が前立腺肥大の危険因子であり、性ホルモン非依存的に前立腺肥大が起きる可能性が示唆された。ニコランジルは、血管平滑筋を弛緩させて、下部尿路組織における血流や酸素供給量を増加させ、細胞増殖因子発現亢進を減弱させる結果、前立腺過形成を抑制するものと考えられる(図3)。

7. おわりに

現在の下部尿路症状に対する薬剤の選択肢というのは非常に限られているため、本研究での下部尿路臓器の血流を改善させるアプローチは新しい治療戦略になると考える。ニコランジルの持つ平滑筋弛緩作用と血管拡張作用は、下部尿路症状の病態解明と新しい治療

表3 前立腺肥大モデルに対するニコランジルの効果

Group	前立腺血流量 (mL/min/100 g tissue)	TGF-beta1 (pg/ μ g protein)	bFGF (pg/mg protein)	alpha-SMA/ beta actin	ジヒドロテストステロン (pg/ μ g protein) ($\times 10^{-2}$)
WKY	181.3 $\pm$ 12.0	0.16 $\pm$ 0.02	0.71 $\pm$ 0.08	1.10 $\pm$ 0.10	7.17 $\pm$ 1.23
SHR	103.0 $\pm$ 7.8*	0.47 $\pm$ 0.12*	1.31 $\pm$ 0.14*	1.70 $\pm$ 0.25*	7.39 $\pm$ 1.96
Nic3	147.4 $\pm$ 14.9 [#]	0.29 $\pm$ 0.07*	1.20 $\pm$ 0.07*	1.53 $\pm$ 0.26	6.29 $\pm$ 0.98
Nic10	171.8 $\pm$ 10.1 [#]	0.26 $\pm$ 0.06	0.79 $\pm$ 0.16 ^{#, §}	1.36 $\pm$ 0.12	5.41 $\pm$ 0.87

TGF-beta1: transforming growth factor-beta1. bFGF: basic fibroblast growth factor. alpha-SMA: alpha-smooth muscle actin. WKY: WKYラットにvehicleを投与した群。SHR: spontaneously hypertensive rat (SHR)にvehicleを投与した群。Nic3: SHRにニコランジル3 mg/kgを投与した群。Nic10: SHRにニコランジル10 mg/kgを投与した群。薬物は6週間、1日1回腹腔内投与した。*: WKYと比べて有意差あり($P < 0.05$)。[#]: SHRと比べて有意差あり($P < 0.05$)。§: Nic3と比べて有意差あり($P < 0.05$)。(文献20より改変)

図3 ニコランジルによる前立腺血流を介した前立腺過形成抑制効果の分子機序

法の開発に向けて応用が期待される。

近年、特定の疾患に有効な治療薬を別の疾患にも適用させる drug repositioning の概念が注目されている。タダラフィルなどは勃起不全の治療薬として当初適用されたが、上述のとおり前立腺肥大症を伴う排尿障害改善薬としても適用された。狭心症薬として適用されているニコランジルが下部尿路症状に有効であること

をヒトでも明らかにすることができれば、科学的根拠に基づいた drug repositioning が下部尿路症状の分野にも応用されていくと考える。

謝辞：本稿で紹介した主な研究内容は科学研究費補助金基盤研究（C）（20591880, 24592431）の助成を受けて実施したものである。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Saito M, et al. LUTS. 2011;3:76-78.
- 2) Shimizu S, et al. Int J Urol. 2014;21:856-864.
- 3) Kamiyama Y, et al. BJU Int. 2008;101:360-365.
- 4) Sudo H, et al. Biol Pharm Bull. 2008;31:2079-2082.
- 5) Saito M, et al. J Urol. 1999;162:1490-1495.
- 6) Saito M, et al. Mol Cell Biochem. 2010;333:109-114.
- 7) Ohmasa F, et al. BJU Int. 2012;110:245-252.
- 8) 本間之夫, 他. 日排尿機能会誌. 2003;14:266-277.
- 9) Srikrishna S, et al. Postgrad Med J. 2007;83:481-486.
- 10) Novara G, et al. Eur Urol. 2008;54:740-763.
- 11) Shimizu S, et al. Neurourol Urodyn. 2014;33:350-357.
- 12) Jin LH, et al. Neurourol Urodyn. 2010;29:1338-1343.
- 13) Saito M, et al. Neurourol Urodyn. 2012;31:695-701.
- 14) Kajioka S, et al. J Urol. 2011;186:736-744.
- 15) Kajioka S, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2008;327:114-123.
- 16) Aishima M, et al. Br J Pharmacol. 2006;149:542-550.
- 17) Haynes JM, et al. Prostate. 2006;66:377-385.
- 18) Xu K, et al. Science. 2012;338:1465-1469.
- 19) Gacci M, et al. Curr Bladder Dysfunct Rep. 2013;8:150-159.
- 20) Saito M, et al. Sci Rep. 2014;4:3822.
- 21) Giuliano F, et al. Eur Urol. 2013;63:506-516.