MP-537 各種 α_1 -アドレナリン受容体遮断薬の下部尿路選択性について

キッセイ薬品工業 (株) 開発研究部薬理研究所

富山 愛隆, 立道 聡, 小林 真也, 丸山 格,
小林 久美, 小林 護, 山崎 芳伸, 柴田 信男

【目的】イヌを用いて, 選択的 α_{1A} -アドレナリン受容体 (AR) 遮断薬シロドシンの下部尿路選択性を検討し, 塩酸タムスロシンおよびナフトピジルのそれと比較した。

【方法】1.in vitro 実験: マグヌス法にて, イヌ摘出前立腺 (α_{1A} -AR) および頸動脈 (α_{1B} -AR) のノルアドレナリン (NA) 誘発収縮に対する各遮断薬の抑制作用を検討し, 下部尿路選択性を求めた。2.in vivo 実験: 麻酔イヌの下腹神経刺激による前立腺部尿道内圧上昇および血圧に対する各遮断薬の作用を検討した。【結果】各遮断薬はイヌ摘出臓器 NA 誘発収縮を抑制し, それらの下部尿路選択性は, シロドシン > 塩酸タムスロシン $\geq$ ナフトピジルの順であった。またシロドシンは, 下腹神経刺激による前立腺部尿道内圧上昇を用量依存的に抑制した (ID_{50} 値: 1.86 μ g/kg, i.v.)。一方, 血圧低下作用 (ED_{15} 値: 440 μ g/kg, i.v.) は, 他剤と比較して最も弱かった。生体位における下部尿路選択性の順位は, シロドシン (237 倍) > ナフトピジル (2.65 倍) > 塩酸タムスロシン (1.21 倍) であった。【結論】シロドシンは下部尿路選択性が最も高く, 循環系への影響が少ない前立腺肥大に伴う排尿困難症の改善薬としての有用性が示唆された。

MP-538 ヒト前立腺間質細胞における Connective tissue growth factor のフィブロネクチン産生に対する役割について

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器病態学分野

鈴木 一也, 小原 健司, 小林 和博, 山名 一寿,
水澤 隆樹, 糸井 俊之, 丸山 亮, 利根川 悦子,
高橋 公太

【目的】Connective tissue growth factor (CTGF) は transforming growth factor beta (TGF- β) 刺激により発現する fibrotic mediator として注目されているが, 前立腺における役割は明らかでない。今回, 我々はヒト前立腺間質細胞株 (PrSC) における CTGF 発現とフィブロネクチン (FN) 産生におけるその役割について考察した。【方法】ヒト前立腺組織における CTGF, FN 蛋白の発現を免疫組織化学染色法にて評価した。PrSC において TGF- β 1 刺激後の CTGF 発現と FN 産生につき immunoblotting, ELISA 法にて検討した。アンチセンスによる CTGF 発現抑制が, FN 産生に与える影響を検討した。【結果】免疫組織化学染色では CTGF, FN は前立腺上皮、間質ともに発現が認められた。PrSC において TGF- β 1 濃度 0.1, 1, 10 ng/ml 投与 96 時間後の細胞内 CTGF 蛋白はコントロール群に比してそれぞれ 14.2, 3.6 倍と濃度依存的に発現が増強した ($p=0.016$)。同刺激にて細胞内、培養液中 FN 産生はそれぞれ 4.7, 6.72 倍, 12.17, 2.4 倍と濃度依存的に増加した ($p=0.016, 0.019$)。CTGF アンチセンス処理により TGF- β 1 (5 ng/ml) による細胞内、培養液中 FN 産生効果はコントロール群に比してそれぞれ 16%, 65% まで有意に抑制された ($p=0.021, 0.029$)。【結論】CTGF は前立腺間質細胞において細胞外基質産出に重要な役割をはたすと考えられた。

MP-539 ラット前立腺における doxazosin による遺伝子発現変化

熊本大学大学院医学薬学研究部泌尿器病態学¹⁾, Yale 大学²⁾

米納 誠¹⁾, 吉田 正貴¹⁾, 上田 昭一¹⁾, Latifpour Jamshid²⁾

【目的】我々は以前 α_1 -adrenoceptor (AR) antagonist である doxazosin の長期投与により, ラット前立腺のすべての α_1 -AR subtype の遺伝子発現が増強され, また前立腺重量が増加する事を報告し, これらが前立腺肥大症の治療において α_1 -AR antagonist の長期有効性の低下の一因になると推察した。今回ラット前立腺における doxazosin の長期投与による遺伝子発現変化を体系的かつ網羅的に解析するために microarray を用いた。【方法】Doxazosin (4 mg/kg/day sc, 4 mg/kg/day po) を 12 週間投与されたラット前立腺から total RNA を抽出し, biotin 標識 cRNA を合成し hybridization した後, 蛍光イメージの測定を行い, また SYBR Green I を用いて real-time RT-PCR 法で定量的に解析した。【結果】Doxazosin により発現が変化した遺伝子が 625 種検出され, うち 39 遺伝子は cell death, necrosis, cell growth, proliferation, G-protein signalling と関連していた。Microarray 同様, antiapoptotic mediator である clusterin と mitogen である epiregulin は, それぞれ前立腺腫瘍および背側葉で doxazosin により強く発現していたことが PCR でも確認された。【結論】Doxazosin がラット前立腺の growth process に影響を及ぼす事が推察された。これらの事実は α_1 -AR antagonist による前立腺肥大症の治療に新たな局面を開くと考えられる。

MP-540 前立腺血流調節機構における Prostaglandin E2 と Vascular Endothelial Growth Factor の役割についての検討—前立腺血流調節におけるシグナル伝達経路の解明—

群馬大学大学院医学系研究科器官代謝制御学講座泌尿器病態学¹⁾, 帝国臓器製薬メディカル²⁾

柏木 文蔵¹⁾, 柴田 康博¹⁾, 新井 誠二¹⁾, 本間 誠次郎²⁾, 鈴木 和浩¹⁾

<目的>我々はこれまでにアンドロゲンによる前立腺血流調節機構にプロスタグランジン E2 (PGE2) と血管内皮増殖因子 (VEGF) が関与していることを報告してきた。今回我々は, ラット・モデルを用いて前立腺の血流調節機構におけるシグナル伝達経路での PGE2 と VEGF の役割について検討した。<方法>10 週令の雄性ウィスターラットを用いて, 去勢後に PGE2 (250 ng/head), VEGF (250 ng/head) 前立腺局所に投与し血流量を評価した。PGE2, VEGF にそれぞれ抗 PGE2 レセプター抗体 (5 μ g/head), 抗 VEGF 抗体 (10 μ g/head) 併用投与し, 投与後の血流量について評価した。<結果>去勢ラット前立腺血流は, PGE2, VEGF 投与によって正常レベルまで回復した。PGE2 と抗 PGE2 レセプター抗体同時投与群, VEGF と抗 VEGF 抗体の同時投与群では, それぞれ去勢レベルまで血流は抑制された。また, VEGF と抗 PGE2 レセプター抗体の同時投与群においても去勢レベルまで血流は抑制された。しかし, PGE2 と抗 VEGF 抗体を同時投与した群においては, 正常レベルまで血流の増加作用を認めた。<結論>我々の結果より, 前立腺血流調節のシグナル伝達経路において PGE2 は VEGF より下流に位置することが推察された。