

α_1 受容体サブタイプからみた前立腺肥大症

—臨床から基礎へ—

小島 祥敬, 早瀬 麻沙, 井村 誠, 岡田 真介

窪田 泰江, 佐々木昌一, 林 祐太郎, 郡 健二郎

名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野

THE ROLE OF α_1 -ADRENOCEPTOR SUBTYPES IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA-FROM BED TO BENCH

Yoshiyuki KOJIMA, Masa HAYASE, Makoto IMURA, Shinsuke OKADA,

Yasue KUBOTA, Shoichi SASAKI, Yutaro HAYASHI and Kenjiro KOHRI

The Department of Nephro-urology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Alpha 1-adrenoceptors (α_1 -ARs) play a role in the regulation of prostatic smooth muscle tone, and are critical mediators of lower urinary tract symptoms (LUTS) and pathophysiology in benign prostatic hyperplasia (BPH). Three subtypes (α_{1a} , α_{1b} , α_{1d}) have been identified by molecular cloning techniques. Although the reasons for the existence of three subtypes remain elusive, recent findings suggest a role of subtype and tissue-specific regulation. We examined the role of each α_1 -AR-subtype in the prostate to apply some new findings obtained from basic research for the clinical treatment. We have demonstrated that the mRNA expression levels of α_1 -AR-subtypes in the prostate differed among patients and that the genetic background differences of patients with BPH were responsible for the diverse responses to subtype-selective α_1 -blockers. In addition, both α_{1a} - and α_{1d} -AR-subtypes play a significant role in the spontaneous contraction of human prostate and, especially α_{1d} -AR-subtypes may also control the cell growth of the prostate. Clarification of the mechanism of α_1 -AR subtypes in the prostate will provide more effective therapy for BPH patients.

(Hinyokika Kiyo 54 : 457-462, 2008)

Key words : α_1 -adrenoceptor, BPH, Subtype, Personalized medicine, Cell growth

緒 言

α_1 受容体 (AR) はG蛋白質共役型の受容体に分類され, 内因性カテコラミンの作用を介し平滑筋を収縮させる. 前立腺においても, カテコラミンとその受容体である α_1 受容体が重要な役割を担っており, このことに関しては1980年代から1990年代前半にかけて多くの研究者によりたくさんの報告がなされてきた.

1995年に International Union of Pharmacology において, 薬理学的, 分子生物学的分類の一致をもととして, それまでの分類 (旧 α_{1a} , 旧 α_{1b} , 旧 α_{1c}) とは異なる三種類のサブタイプ (α_{1a} , α_{1b} , α_{1d}) に新たに分類された¹⁾. 新分類がなされてからすでに10年以上経過するが, それ以前の知見をもとに, 前立腺における α_1 受容体サブタイプに関する報告は α_{1a} 受容体に集約されていた感がある. しかし, 分子生物学的手法が急速に発達した今, 異なる観点から前立腺における α_1 受容体の役割についての検討が必要と思われる.

一方, わが国においては世界に先駆けて3種類のサブタイプ選択性を有する α_1 ブロッカー (シロドシン, タムスロシン, ナフトピジル) を有しており, それぞ

Table 1. Subtype selectivity and α_1 -blockers in Japan

Subtype non-selective α_1 -blockers		
Prazosin	Minipress®	
Terazosin	Hytracin®, Vasomet®	
Urapidil	Ebrantil®	
(Doxazosin	Cardenalin®)	
Subtype non-selective α_1 -blockers		
Tamsulosin	Hamal®	$\alpha_{1a} > \alpha_{1d} > \alpha_{1b}$
Naftopidil	Flivas®, Avishot®	$\alpha_{1d} > \alpha_{1a} > \alpha_{1b}$
Silodosin	Urief®	$\alpha_{1a} \gg \alpha_{1b} = \alpha_{1d}$

れの特徴を考慮した薬剤投与が可能となる (Table 1). 私達はサブタイプの特異性という観点から, それぞれの特徴を生かした薬剤が選択できるのでないかという臨床上の疑問点をもとに, 前立腺における α_1 受容体の役割に関する基礎研究を行ってきたので, その研究成果を中心に概説する.

前立腺における α_1 受容体の発現

ヒト正常前立腺組織には主に α_{1a} 受容体と α_{1d} 受容体が多く発現しており, α_{1b} 受容体は少ない²⁾. 私達

は定量的 RT-PCR 法を用いて、下部尿路症状を主訴に来院した前立腺肥大症患者75例の前立腺組織における各 α_1 受容体サブタイプ mRNA の発現量について定量し比較検討した³⁾。その結果、前立腺肥大症組織においては、 α_1 受容体各サブタイプのうち、全体の平均値としては α_{1a} 受容体の発現量と α_{1d} 受容体の発現量とほぼ同程度であった (Fig. 1a)。また α_{1a} 受容体の発現量が α_{1d} 受容体の発現量より多い患者が36例、 α_{1d} 受容体の発現量が α_{1a} 受容体の発現量より多い患者が39例とほぼ同数であった (Fig. 1b)。前立腺組織は、これまで α_{1a} 受容体の発現が優位であるとされていたが、患者により α_{1a} 受容体の発現が優位な患

者と α_{1d} 受容体の発現が優位な患者が存在することがわかった。

一般的に同一の薬剤でも患者によって効果的な患者と効果的でない患者が存在する³⁻⁵⁾。また、前立腺肥大症患者の中には、比較的 α_{1a} 受容体を選択性が高い塩酸タムスロシンが効果的な患者と、比較的 α_{1d} 受容体を選択性が高いナフトピジルが効果的な患者の2種類がいる。今回のわれわれの研究で示したように、患者間で α_1 受容体の発現量に差がでるということは、患者毎の遺伝的体質によるものと考えられ、このことは前立腺肥大症に対する各種選択的 α_1 ブロッカーの治療効果に差があることの理由の1つであることが考えられる。

一方、年齢と各 α_1 受容体サブタイプ発現量との相関を検討したところ、 α_{1a} 受容体および α_{1d} 受容体発現量は年齢と正の相関を認め、下部尿路症状が加齢とともに悪化する原因の1つと考えられた。それに対して前立腺容量とは相関を認めず、下部尿路症状が前立腺容量に必ずしも依存しない一因と考えられた。

前立腺の自発収縮における α_1 受容体の関与

前立腺平滑筋の収縮に関与している受容体はこれまで α_{1a} 受容体とされてきた。私達はヒト前立腺生検組織を 1 ml 容量 organ bath に懸垂し、95% O₂ 5% CO₂ 混合ガスに通気した 37°C Krebs 液内で、前立腺針生検標本における α_1 ブロッカーの自発収縮抑制効果を検討した。ヒト消化管や膀胱においては、平滑筋の自発収縮を認めることはよく知られているが、ヒト前立腺においても同様に認められることがわかった (Fig. 2)。われわれはこれまで膀胱平滑筋の自発収縮に KIT 陽性細胞がペースメーカーとしての働きをしている可能性を報告してきたが⁴⁻⁶⁾、前立腺においても KIT 陽性細胞が存在しているとの報告もある⁷⁾。前立腺平滑筋の自発収縮は、前立腺の筋緊張維持の調節に関与していると考えられるが、今後のさらなる検討が必要である。

また phenylephrine により前立腺の自発収縮の張力・頻度が増加することもわかった。さらに phenylephrine 投与下で、 α_{1a} 受容体遮断薬である RS17053 と α_{1d} 受容体遮断薬である BMY7378 を投与したところ、濃度依存的に前立腺の自発収縮の張力・

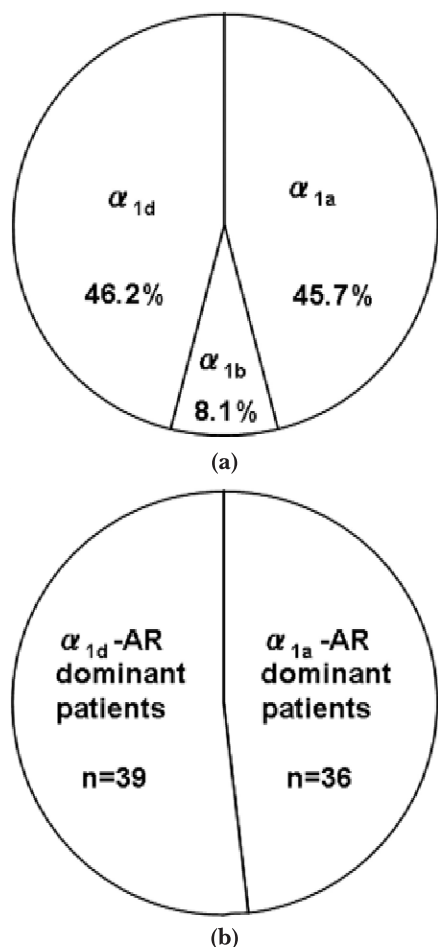


Fig. 1. (a) The ratio of the median expression level of each α_1 -AR subtype mRNA in the BPH patients. (b) The number of patients predominantly expressing α_{1a} - and α_{1d} -AR (N=75).

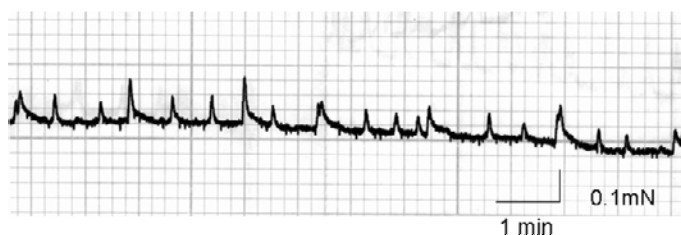


Fig. 2. Spontaneous contraction in the human prostate.

頻度を低下させた。さらに前立腺の自発収縮に対する抑制効果は、患者によって RS17053 が効果的な患者前立腺と BMY7378 が効果的な患者前立腺が存在した。後述するオーダーメイド医療という観点からみても非常に興味深い結果であった。

前立腺肥大症における オーダーメイド医療の可能性

薬理ゲノミクス (pharmacogenomics) とは、患者の遺伝子情報をもとにして、薬剤効果や副作用を予測し、治療に応用するという研究分野である。一般的に、さまざまな疾患に対して薬物治療を行う上で、1つの薬剤が同じ疾患を有する患者すべてに効果的であるというわけではない⁸⁻¹⁰⁾。つまり薬剤の効果は、その患者自身が有する遺伝的背景に基づいて決まると考えられる。この概念を礎として期待されている治療は、これまで行われてきた個人差を無視した集団に対する統計学的情報をもとにした薬物治療ではなくて、今後は患者1人1人を薬剤に対するレスポンドとノ

ンレスポンドとに識別し、至適個別化することによる効率的な薬物選択と投与計画を実現させるという、いわゆるオーダーメイド医療 (personalized medicine) である。われわれは前立腺肥大症患者における α_1 受容体サブタイプの発現解析によって、患者をサブタイプ選択的 α_1 ブロッカーに対するレスポンドとノンレスポンドとに識別することができるのではないと考えた。

私達は前立腺肥大症の薬物効果も遺伝的背景に基づいて規定されうる可能性を想定した。下部尿路症状を伴う未治療の前立腺肥大症患者100例をタムスロシン群 (n=50) とナフトピジル群 (n=50) に分け、治療前に前立腺生検を施行した後、タムスロシン群患者には α_{1a} 受容体に比較的选择性の高い塩酸タムスロシンを1日 0.2 mg、ナフトピジル群患者には α_{1d} 受容体に比較的选择性の高いナフトピジルを1日 50 mg、12週間投与した¹¹⁾。投与後に生検組織を用いて定量した α_{1a} 受容体と α_{1d} 受容体の発現量により、前立腺肥大症患者を α_{1a} 受容体発現優位の患者と α_{1d} 受容体発

Table 2. P-value in IPSS, QOL index, Qmax and PVR for α_{1a} -AR-dominant and α_{1d} -AR-dominant patients treated with tamsulosin hydrochloride and naftopidil for 12 weeks

Tamsulosin hydrochloride	全患者	α_{1a} 優位群	α_{1d} 優位群	群間有意差
IPSS	0.0001	<0.0001	0.0026	<0.005
• IPSS voiding subscale score	<0.0001	<0.0001	0.0105	<0.05
• IPSS strage subscale score	0.0002	0.0005	0.0255	<0.05
• Incomplete emptying	0.0027	0.0039	ns	ns
• Frequency	0.0005	0.0022	ns	ns
• Intermittency	0.0008	0.0025	ns	<0.005
• Urgency	ns	ns	ns	ns
• Weak Stream	<0.0001	0.0002	0.0047	ns
• Staining	0.0427	ns	ns	ns
• Nocturia	0.0035	0.0049	ns	ns
QOL index	<0.0001	<0.0001	ns	0.00022
Qmax	<0.0001	ns	ns	0.0063
PVR	ns	ns	ns	ns
Tamsulosin hydrochloride	全患者	α_{1a} 優位群	α_{1d} 優位群	群間有意差
IPSS	0.0001	0.0067	0.0019	ns
• IPSS voiding subscale score	0.0051	ns	0.0152	ns
• IPSS strage subscale score	0.0031	ns	0.0202	ns
• Incomplete emptying	0.0002	ns	0.0152	ns
• Frequency	0.0105	ns	ns	ns
• Intermittency	ns	ns	0.0487	ns
• Urgency	0.0166	ns	0.0141	ns
• Weak stream	0.0040	ns	0.0180	ns
• Staining	0.0135	ns	ns	ns
• Nocturia	0.0059	ns	0.0477	ns
QOL index	0.0005	ns	0.0025	ns
Qmax	0.0128	0.0117	0.0088	ns
PVR	ns	ns	0.0415	<0.05

現優位の患者にわけて、塩酸タムスロシンとナフトピジルの薬剤効果に相違があるか否か検討した。発現量に関係なく全患者で検討した場合、塩酸タムスロシンもナフトピジルも下部尿路症状に対して有意な改善を認めたのに対し、 α_{1a} 受容体優位な患者と α_{1d} 受容体優位な患者に分けると、塩酸タムスロシンは α_{1a} 受容体発現優位の患者に効果的で、ナフトピジルは α_{1d} 受容体発現優位の患者に効果的であった (Table 2)。つまり、一見全体としては、統計学的に塩酸タムスロシンもナフトピジルも前立腺肥大症に対し効果的であるように見えるが、患者ごとの α_{1a} 受容体と α_{1d} 受容体の発現量により詳しく検討してみると、薬剤効果は異なるのである。これらの結果は、前立腺肥大症患者の前立腺における α_{1a} および α_{1d} 受容体の発現量により、塩酸タムスロシンおよびナフトピジルに対するレスポンスとノンレスポンスをある程度特定できることを示すものである。言い換えれば、前立腺肥大症患者の中には塩酸タムスロシンおよびナフトピジルが効果的な患者と効果的でない患者が存在し、それらを規定する因子の1つとして α_{1a} および α_{1d} 受容体の発現量があげられる。つまり患者の遺伝的背景が薬剤効果にある程度規定しうると考えられる。

今回の研究成果では、前立腺生検組織を用いて解析を行っており、良性疾患である前立腺肥大症に対する薬剤治療における患者への実用化は現段階では難しいと考えられるが、上述した自発収縮の抑制効果に個人差が認められたことと合わせると、遺伝的背景が薬剤効果を規定すると証明したことは、将来的にオーダーメイド医療の実用化の可能性を示唆している。

α_1 受容体発現量の変化からみた 薬剤耐性の可能性

α_1 ブロッカーの長期投与成績は近年多くの施設から報告されている。テラゾシンの長期成績では全体の11%が効果不十分により途中で治療を中断しており¹²⁾、塩酸タムスロシンの長期成績では3年間で全体の27%が効果不十分により治療を中断しているとの報告がある。その一方で、Narayan らは塩酸タムスロシンの6年までの長期経過観察で、AUA symptom score や最大尿流率の改善を認め、急性尿閉もわずか1.8%と低く、長期投与の有用性についての報告をしている¹³⁾。

α_1 blocker の長期投与をする場合、薬剤耐性が生じるか否かという問題がある。MTOPS (medical therapy of prostatic symptom) trial の中では、 α_1 ブロッカー単独治療は、急性尿閉や手術療法への移行の時期を遅らせるだけで、最終的なriskはかわらないとの報告がなされている¹⁴⁾。また、基礎的研究では、テラゾシンは薬剤耐性を引き起こすとの報告があり¹⁵⁾、最近では Foster らが、ラットを用いた研究でドキサゾシンの長期投与が α_1 受容体の発現量の変化 (up-regulation) を引き起こすとの報告がある¹⁶⁾。一般的に agonist の慢性投与は受容体の down-regulation を、antagonist の慢性投与は up-regulation をきたし、耐性を引き起こす原因とされている。われわれも、前立腺肥大症患者に対し α_{1d} 受容体に比較的高い選択性の高いナフトピジルを3カ月間投与した患者15例の投与前後の α_1 受容体各サブタイプの発現量を検

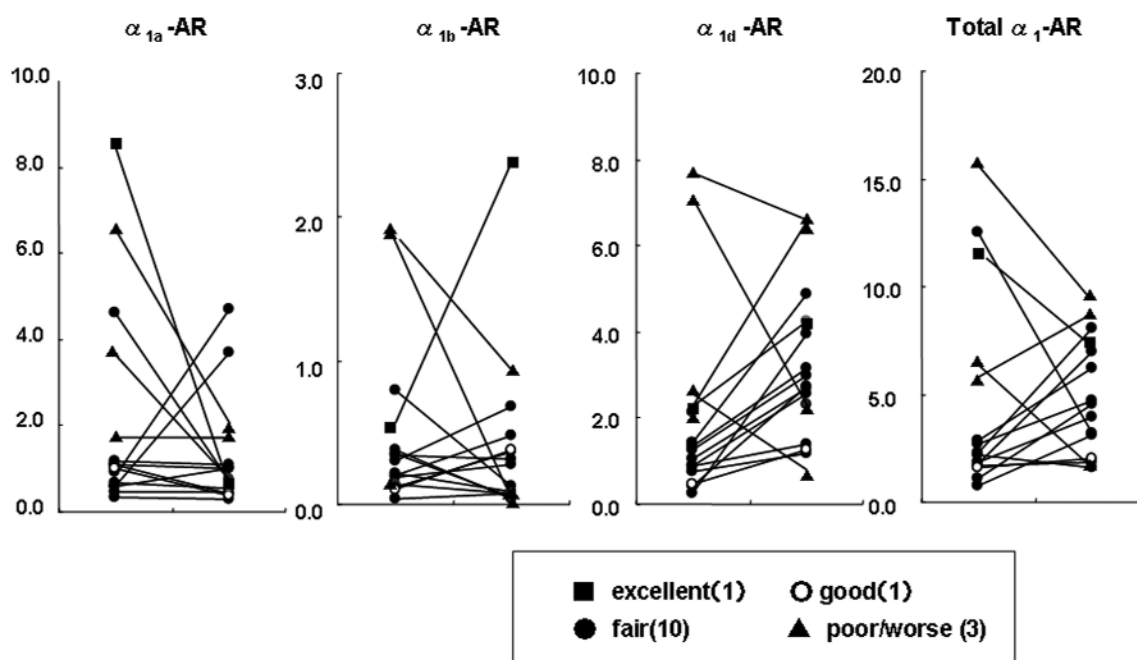


Fig. 3. Correlation between clinical efficacy and change of each α_1 -AR subtype mRNA expression level by 12-week naftopidil administration.

討したところ, 症例により異なるものの, α_{1d} 受容体発現量は統計学的に有意に up-regulation されており, 逆に α_{1a} 受容体の発現量は down-regulation されていた¹⁷⁾. しかしながら, 3 カ月間の投与では薬剤効果と受容体の変化との相関は認めなかった (Fig. 3). α_1 受容体の発現量の変化が薬剤耐性を意味するか否かは議論の余地があるが, 今後の検討課題であろう.

α_1 AR の前立腺細胞増殖への関与

近年心筋や血管平滑筋において α_1 受容体が細胞増殖に関与しているという報告がなされている^{18, 19)}. しかしながら前立腺の増殖や各 α_1 受容体サブタイプの関与についての知見はほとんどない. 私達はヒト前立腺肥大症と病理学的に類似した前立腺肥大症モデルラットを用いて, 前立腺における α_1 受容体サブタイプ mRNA の発現量を検討した. これまで報告されている前立腺肥大症モデル動物は, テストステロンなどを投与することにより作成された腺構造優位のモデルが使われていることが多かったが, 間質優位のヒト前立腺肥大症とはまったく異なりモデルとしての有用性に疑問があったため, われわれは間質肥大優位のモデルを作成し用いた. また本モデルに各種 α_1 ブロッカーを投与し, 前立腺に対する増殖抑制効果について検討した. 前立腺における α_1 受容体サブタイプ mRNA の発現量をマイクロアレイおよび定量的 RT-PCR により検討したところ, α_{1d} 受容体の発現量が有意に増加していた. 一方, 21日間ナフトピジルを投与したところ前立腺の容量はコントロール群に比べて有意に低下した. 細胞増殖能を評価するために, モデル動物の前立腺組織における PCNA 陽性率を検討したところ, ナフトピジル投与により間質における PCNA 陽性率は有意に低下した. しかしながら, apoptosis index はいずれの投与量においても有意な変化を認めなかった. α_{1d} 受容体に比較的高いナフトピジルの前立腺肥大症モデルラットの前立腺増殖を抑制し, そこにはアポトーシスは関与しないものと考えられた. 前立腺の増殖過程にある本モデルの前立腺において, α_{1d} 受容体の発現量が増加している結果と合わせると, α_{1d} 受容体は細胞増殖の調節に関与している可能性が考えられ, 比較的 α_{1d} 受容体に選択性の高い α_1 ブロッカーであるナフトピジルは, 下部尿路症状緩和のみならず, 前立腺の増殖も抑制する可能性が示唆された. しかしながらその詳細なメカニズムは明かではなく, 今後の検討が必要であろう.

結 語

“ α_1 受容体サブタイプからみた前立腺肥大症” と題して, われわれがこれまで行ってきた研究成果を概説した. 今日では α_1 ブロッカー が前立腺肥大症の第一

選択薬として, 標準化されている. しかしながら α_1 受容体や α_1 ブロッカーについてはまだまだ不明な点が多い. 一般的に *in vitro* の基礎的研究成果が *in vivo* で反映しないことを少なからず経験する. 特にヒトの生体内での起きる現象は薬剤効果も含めて複雑で, *in vitro* 研究では説明のつかないことが多い. 私達の前立腺肥大症における研究目標は, あくまでも *in vitro* ではなく, *in vivo* の中でも特にヒト前立腺肥大症患者の生体内で起きる生命現象と薬剤効果を明らかにすることであり, 引き続き“ヒト前立腺肥大症”の研究に携わり, 臨床から基礎へ, 基礎から臨床へ還元できればと考えている.

稿を終えるにあたり, 研究のご指導をいただいた, 京都大学大学院薬学研究科ゲノム創薬科学分野辻本豪三教授, 国立成育医療センター研究所薬剤治療部篠浦ひとみ先生, 自治医科大学医学部薬理学講座分子薬理学部門興水崇鏡先生, 大鵬薬品工業株式会社研究所小田伸行先生, 木庭 守先生に厚く御礼申し上げます.

文 献

- 1) Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, et al.: International Union of Pharmacology. X. Recommendation for nomenclature of alpha 1-adrenoceptors: consensus update. *Pharmacol Rev* **47**: 267-270, 1995
- 2) Price DT, Lefkowitz RJ, Caron MG, et al.: Localization of mRNA for three distinct alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human tissues: implications for human alpha-adrenergic physiology. *Mol Pharmacol* **45**: 171-175, 1994
- 3) Kojima Y, Sasaki S, Shinoura H, et al.: Quantification of alpha1-adrenoceptor subtypes by real-time RT-PCR and correlation with age and prostate volume in benign prostatic hyperplasia patients. *Prostate* **66**: 761-767, 2006
- 4) Kubota Y, Kajioka S, Biers SM, et al.: Investigation of the effect of the c-kit inhibitor Glivec on isolated guinea-pig detrusor preparations. *Auton Neurosci* **30**: 64-73, 2004
- 5) Kubota Y, Biers SM, Kohri K, et al.: Effects of imatinib mesylate (Glivec) as a c-kit tyrosine kinase inhibitor in the guinea-pig urinary bladder. *Neurourol Urodyn* **25**: 205-210, 2006
- 6) Kubota Y, Hashitani H, Shirasawa N, et al.: Altered distribution of interstitial cells in the guinea pig bladder following bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn* **27**: 330-340, 2008
- 7) Van der Aa F, Roskams T, Blyweert W, et al.: Interstitial cells in the human prostate: a new therapeutic target? *Prostate* **56**: 250-255, 2003
- 8) Evans WE and McLeod HL: Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* **348**: 538-549, 2003

- 9) Meyer UA: Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* **356**: 1667-1671, 2000
- 10) Nebert DW, Jorge-Nebert L and Vesell ES: Pharmacogenomics and "individualized drug therapy": high expectations and disappointing achievements. *Am J Pharmacogenomics* **3**: 361-370, 2003
- 11) Kojima Y, Sasaki S, Kubota Y, et al.: Expression of alpha1-adrenoceptor subtype mRNAs as a predictor of the efficacy of subtype-selective alpha1-adrenoceptor antagonists in the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **179**: 1040-1046, 2008
- 12) Lepor H: Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. Terazosin Research Group. *Urology* **45**: 406-413, 1995
- 13) Narayan P, Evans CP and Moon T: Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **170**: 498-502, 2003
- 14) McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al.: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* **349**: 2387-2398, 2003
- 15) Vincent J, Dachman W, Blaschke TF, et al.: Pharmacological tolerance to alpha 1-adrenergic receptor antagonism mediated by terazosin in humans. *J Clin Invest* **90**: 1763-1768, 1992
- 16) Foster HE Jr, Yono M, Shin D, et al.: Effects of chronic administration of doxazosin on alpha1-adrenoceptors in the rat prostate. *J Urol* **172**: 2465-2470, 2004
- 17) Kojima Y, Sasaki S, Shinoura H, et al.: Change of expression levels of alpha 1-adrenoceptor subtypes by administration of alpha1d-adrenoceptor-subtype-selective antagonist naftopidil in benign prostate hyperplasia patients. *Prostate* **67**: 1285-1292, 2007
- 18) Faber JE, Szymeczek CL, Cotecchia S, et al.: Alpha 1-adrenoceptor-dependent vascular hypertrophy and remodeling in murine hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **292**: 2316-2323, 2007
- 19) Shibata K, Katsuma S, Koshimizu T, et al.: Alpha 1-adrenergic receptor subtypes differentially control the cell cycle of transfected CHO cells through a cAMP-dependent mechanism involving p27Kip1. *J Biol Chem* **278**: 672-678, 2003

(Received on January 23, 2008)

(Accepted on January 29, 2008)