

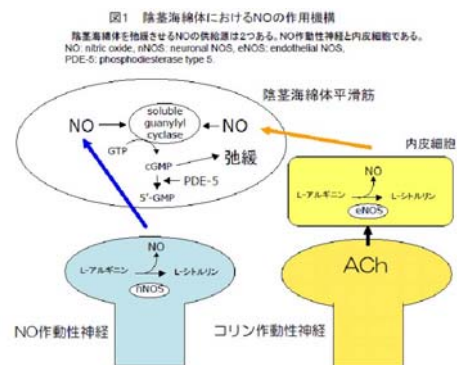
「勃起機能と NO」

- 陰茎海綿体の薬理学的研究から得られたもの -

木村和哲

名古屋市立大学大学院薬学研究科

勃起は、陰茎に流入する血流量が増加し、同時に陰茎からの血液流出が制限されることで生じる。この生理現象は、陰茎の神経血管系、特に海綿体平滑筋の収縮弛緩によってコントロールされている。陰茎海綿体平滑筋の調節は、主にアドレナリン作動性神経による収縮系と NO(nitric oxide)/cGMP 系およびプロスタノイド/cAMP 系による弛緩系のバランスによって決められている。NO は、生体内で NO 合成酵素(nitric oxide synthase: NOS)の作用により L-アルギニンから生成される。現在まで 3 種類の NOS の存在が明らかにされており、それぞれ神経型 neuronal type (nNOS)、内皮型 endothelial type (eNOS)、誘導型 inducible type (iNOS)と呼ばれている。これらのうち、nNOS と eNOS は細胞内に常に存在する構成型 NOS であり、陰茎海綿体においては弛緩反応を調節する重要なファクターである(図 1)。



今回は、この NO/cGMP 系と勃起機能について、陰茎海綿体の薬理学的研究を中心に概説する。

1. 勃起のプロセスにおける NO の役割

1) 神経由来の NO

陰茎海綿体の tone を調整する主な神経系として、収縮はアドレナリン作動性、弛緩は NO 作動性神経があげられる。NO 作動性神経は、他の神経系との協調作用も有しており、ヒトの陰茎海綿体においては、NOS がチロシンヒドロキシラーゼを含有する神経にも存在し、NO がアドレナリン作動性神経によって生成されることもある。また、 α_2 受容体が NO 作動性神経終末に存在し、NO 遊離を抑制していることも示唆されている。nNOS 勃起機能における nNOS の役割は、勃起の発現時に大きな役割を演じている。Burnett ら¹⁾は、勃起発現時には、主に NO 作動性神経から NO が遊離され、陰茎海綿体や陰茎血管を急速に弛緩させ、海綿体内への血液流入のトリガーとなっていることを示した。

2) 内皮細胞由来の NO

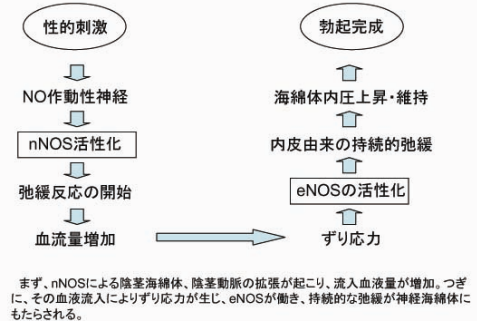
アセチルコリンはヒト陰茎海綿体を弛緩させる。その弛緩反応は内皮細胞機能が障害されると消失する。すなわち、アセチルコリンは内皮細胞上のムスカリン受容体に作用

し、その結果、活性化された eNOS 由来の NO によって陰茎海綿体を弛緩させる。

勃起における内皮細胞由来の NO の役割は、勃起の維持に働いていることが推測されている。そのメカニズムとして、細胞内の Ca 濃度に依存しない shear stress (ずり応力) によって eNOS が活性化され、海綿体平滑筋を弛緩させていることが挙げられる。その弛緩反応は nNOS の弛緩より持続的で 2 次的に生じている。すなわち、NO 作動性神経から遊離された NO によって、陰茎動脈と海綿体平滑筋が弛緩し、海綿体洞へ急速に血液が流入する。

その流入した血液によって海綿体洞が拡張され、ずり応力が生じる。そのずり応力によって eNOS が活性化され NO が生成される。この内皮細胞からの NO の遊離は、海綿体内圧が上昇している間は持続的なものであるとされている。

図2 勃起のプロセスにおけるnNOSとeNOSの役割



2. NO と酸素分圧

NO依存性弛緩反応と酸素分圧との関係も興味深い。陰茎海綿体内の酸素分圧は勃起時と非勃起時で大きく変動する。極端な低酸素状態(hypoxia)では、NOS活性が低下し、弛緩反応の減弱を起し、TGF- β_1 が増え陰茎海綿体のfibrosisをまねく²⁾。しかし、我々のヒト陰茎海綿体を用いた実験では、生理的な酸素分圧下ではむしろアセチルコリンの弛緩反応の延長が観察された。このことは、アセチルコリンの弛緩反応に至適な酸素分圧が存在することを示唆し、勃起の維持に不可欠な内皮細胞由来の弛緩反応に生理的意義を与えているかもしれない。

3. 各病態による NO 由来の弛緩反応

1) 加齢

加齢とともに ED の頻度は増加する。陰茎海綿体を中心に考察すると、NOS の発現低下、酸化ストレスの増加、L-アルギニン含量の減少など、弛緩反応の低下が加齢による ED の原因としてあげられる。エンドセリン-1 の増加や RhoA/Rho-kinase pathway の活性化による収縮因子の増加も弛緩反応を妨げている。我々のヒト陰茎海綿体を用いた実験結果において、電気刺激による NO 作動性神経の弛緩反応は、加齢によって変化せず、アセチルコリンによる弛緩反応、すなわち内皮細胞依存性の弛緩反応が加齢とともに有意に低下していることが明らかとなった。加齢に伴う ED の原因は、内皮細胞障害による eNOS の活性低下が強く疑われた。

2) 糖尿病

糖尿病は ED のリスクが最も高い疾患である。糖尿病の男性患者の約 50%-75%が ED であることが報告されている。インスリンは、L-アルギニンの細胞内への取り込みを促進

させ、NADPHの供給量を増加し、NOS活性を高めると考えられている。よって、糖尿病によるインスリン欠乏またはインスリン抵抗性が増大すると、弛緩反応にマイナスに働く。また、糖尿病患者の海綿体では、アルギナーゼが過剰発現しており、NOの産生を減弱させている。我々の結果でも、糖尿病患者のnNOSを介した弛緩反応は温存されていたにもかかわらず、内皮細胞由来の弛緩反応が糖尿病患者の組織で大きく低下し、糖尿病患者においても内皮細胞障害が確認された。

3) 慢性腎不全とNO

慢性腎不全患者の20-50%が性機能障害を訴えており、そのうち、透析を施行している患者の45%がEDに罹患していると言われている。Bagcivanら⁴⁾は、ウサギの陰茎海綿体を用いた実験で、慢性腎不全の病態下では、NOドナーによる弛緩反応は温存されているにもかかわらず、神経および内皮細胞由来の弛緩反応が低下していることを明らかにした。慢性腎不全の病態においては、NOの基質であるL-アルギニンの利用率の低下、NOSアイソフォームの発現低下、活性酸素の増加、NOSに対するuremic inhibitorsの蓄積など、様々なNOの機能的な減少がEDの病因として考えられているが現時点では不明な点が多い。

4. 動脈性EDの病因

近年、若年者のスノーボードやバイク事故など外傷による動脈性ED患者が急増している。治療方法としては陰茎動脈の血行再建術が有用であるが、その手術時期、適応患者の選択など未解決な問題も多い。また、PDE-5 (phosphodiesterase-5) 阻害剤がED患者に投与されているが、約30%が無効例であり、動脈性の因子を持った患者が多く含まれていることが示唆された。動脈性EDに関する研究は、1996年にKimら²⁾はヒト陰茎海綿体組織を用いて、低酸素状態ではNOSが低下し弛緩反応が減弱することを明らかにしているが、どの程度のhypoxiaで海綿体平滑筋に障害が生じているかは言及していない。一方、動物実験ではAzadzoiら⁵⁾がアテローム性動脈硬化症を起こしたウサギのモデルにおいて、NOSの発現が変化することを報告しているがeNOSとnNOSの発現の違いや、虚血状態を改善した後の変化については検討されていない。そこで我々は、動脈性ED患者の陰茎海綿体を調べ、虚血による組織学的変化とNO依存性弛緩反応を検討した。その結果、動脈性ED患者の陰茎海綿体は、平滑筋含量の低下など組織学的変化は見られず、NO作動性神経由来の弛緩反応および内皮依存性弛緩反応ともに低下していることが確認された。さらに、内腸骨動脈結紮による陰茎虚血モデルをウサギ・ラットで作成し、NO依存性弛緩反応およびPCR法によるnNOS、eNOSの発現を調べた。その結果、結紮後、早期(7日間以内)に内皮依存性弛緩反応の低下とeNOSの発現低下が観察された。動脈性EDの病因は動脈血流量の低下だけでなく、虚血による陰茎海綿体の機能的障害も大きなウエートを占めていることが示唆された。

5. 虚血性心疾患とED

臨床的研究において、虚血性心疾患を有している患者とそうでない患者の陰茎海綿体動脈血流量を測定すると、明らかに虚血性心疾患を有している患者の血流量が低下しており、EDが全身の動脈硬化症の一部であることが推測された⁶⁾。EDは早期に発症する生活習慣病の一つであり、高脂血症や高血圧、糖尿病など生活習慣病を予防・治療することが、ED発症の予防につながると考えている。

—文献—

1. Burnett AL: Novel nitric oxide signaling mechanisms regulate the erectile response. *Int J Impot Res* 16: S15-19, 2004.
2. Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, et al: Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection. *J Clin Invest* 91: 437-442, 1996.
3. Kimura K, Kawanishi Y, Kagawa S: The neuronal and endothelium dependent relaxing responses of human corpus cavernosum under physiological oxygen tension last longer than previously expected. *Int J Urol* 11: 321-325, 2004.
4. Bagcivan I, Kilicarslan H, Sarac B, et al: The evaluation of the effects of renal failure on erectile dysfunction in a rabbit model of chronic renal failure. *BJU Int* 91: 697-701, 2003.
5. Azadzoi KM, Master TA, Siroky MB. Effect of chronic ischemia on constitutive and inducible nitric oxide synthase expression in erectile tissue. *J Androl* 25: 382-388, 2004.
6. Kawanishi Y, Lee KS, Kimura K, et al: Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunctional patients. *Int J Impot Res* 13: 100-103, 2001.