

## 射精誘発モデルを用いた機能評価法の確立とその 創薬ならびに副作用解析への応用

米澤章彦

(東北薬科大学 機能形態学教室)

クエン酸シルデナフィルをはじめとした phosphodiesterase type 5 阻害剤の登場が ED (勃起障害) 治療を飛躍的に進歩させ、この障害に苦しむ多くの男性に福音をもたらしたことは周知の通りである。一つの創薬が治療方法を大きく進展させた代表的な例である。現在も国内外で、新規治療薬の開発や難治性 ED の克服に向けた研究が進行しており、ED の治療は確実に前進している。

一方、もう一つの男性性機能である射精機能の障害については未だ有効な治療方法は確立されておらず、2003 年に開催された「The 2<sup>nd</sup> International Consultation on Sexual Medicine」による指針でも明確な治療戦略は示されていない。これは薬物療法を柱とした戦略がすでに確立されている ED とは大きく異なる。どうして、「射精障害の治療が ED のように進展しないのだろうか?」。その理由の一つは、「実験動物、特に小動物 (マウスやラット) を対象とした機能解析ならびに薬効評価法の欠如」にあることは間違いない。ED 治療薬を探索する場合、すでに確立されている *in vitro* ならびに *in vivo* 系の評価システムを用いることができる。クエン酸シルデナフィルを例にとると、陰茎海綿体平滑筋の弛緩反応 (*in vitro*) や海綿体神経電気刺激による陰茎海綿体内圧の上昇反応 (*in vivo*) が評価指標として用いられ、得られた結果をもとに臨床応用へと進展している。基礎研究における機能解析ならびに薬効評価法の確立が創薬においていかに重要かを、上述の事実は強く物語っている。

射精という生理現象は、1) seminal emission (精囊・前立腺からの分泌液と精子の混合した精液が後部尿道へ排出される現象)、2) projectile ejaculation (狭義の射精; 後部尿道に排出された精液が尿道周囲筋群の律動的な収縮により体外へ射出される現象) および 3) 射精時における内尿道口の閉鎖 (射精時に排尿を防ぐとともに膀胱内への精液の逆流を阻止する) という 3 つの過程から成り立ち、射精時の絶頂感 (orgasm) はこれらに付随して存在する。複数の器官が発現に関与し、またそれらの総合作用によって成立する複雑な生理現象である。これまで性機能を対象とした機能解析や薬効評価の方法として、主にラットの性行動が指標として用いられてきた。この行動解析法は、雄ラットが発情期の雌ラットと遭遇した際に示す mounting や intromission など交尾に特徴的な行動要素を指標に、その出現回数、潜時ならびに持続時間などを測定するものである。この利点は特に、性的覚醒 (動機づけ) 機構への影響を把握できることであり、種内闘争や隔離飼育といった社会的ストレスを負荷することで心因性の病態を想定した評価も可能となる。しかし、評価の対象は行動面に限定され、射精といった個々の機能解析や薬効評価には適さない。また、これとは別に、拘束したラットの陰茎包皮を反転することで惹起される陰茎反射を指標とする方法も用いられるが、射精に関しては、勃起のような定量的評価ができない欠点がある。この他にも、精囊や精管の内圧を指標とする試みも散見するが、前述したように射精は seminal emission、projectile ejaculation および内尿道口の閉鎖といった複数器官の総合作用によって発現する生理現象であるので、その過程の一部だけを評価している可能性は否定できない。このような点を考慮し我々は、射精の最終段階にあたる

projectile ejaculation を指標とした射精機能の定量的評価法の確立を目指した。

本講演では、イヌおよびラットを用いた射精機能評価法の確立への取り組みを紹介し、その創薬ならびに副作用解析への応用についてもふれてみたい。