

α_1 アドレナリン受容体の分類と α_1 遮断薬の最新情報

村松郁延,* 鈴木史子, 田中高志, 山本はつみ, 森島 繁

 α_1 -Adrenoceptor Subtypes and α_1 -Adrenoceptor AntagonistsIkunobu MURAMATSU,* Fumiko SUZUKI, Takashi TANAKA,
Hatsumi YAMAMOTO, and Shigeru MORISHIMADivision of Pharmacology, Department of Biochemistry and Bioinformative Sciences,
University of Fukui School of Medicine, Matsuoka, Fukui 910-1193, Japan

(Received November 2, 2005)

α_1 -adrenoceptors are widely distributed in the human body and play important physiologic roles. Three α_1 -adrenoceptor subtypes (α_{1A} , α_{1B} and α_{1D}) have been cloned and show different pharmacologic profiles. In addition, a putative α_1 -adrenoceptor (α_{1L} subtype) has also been proposed. Recently, three drugs (tamsulosin, naftopidil, and silodosin) have been developed in Japan for the treatment of urinary obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. In this review, we describe recent α_1 -adrenoceptor subclassifications and the pharmacologic characteristics (subtype selectivity and clinical relevance) of α_1 -adrenoceptor antagonists.

Key words— α_1 -adrenoceptor (subtype); α_1 -adrenoceptor antagonist; lower urinary tract; blood vessel; tolerance

1. はじめに

交感神経伝達物質 noradrenaline や副腎から分泌された adrenaline は、心臓や血管などに分布するアドレナリン受容体に作用して、多様な生理反応を惹起している。アドレナリン受容体は、最初、代表的薬物の効果や選択性に基づいて薬理的に分類され、 α_1 、 α_2 及び β に大別された。しかし、最近の分子生物学的及び薬理学的研究により、さらに亜型(サブタイプ)に細分されることが明らかになってきた。現在、確認されているアドレナリン受容体サブタイプとしては、 α_1 受容体に α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} 、 α_2 受容体には α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 、 β 受容体として β_1 、 β_2 、 β_3 がある。

α_1 アドレナリン受容体 (以下、 α_1 受容体と略す) は、心臓血管系や下部尿路などに広く分布し、交感神経性反応に関与している。さらに、高血圧、心肥大、排尿障害といった病態との関係も指摘されている。¹⁻³⁾ そのため、 α_1 受容体は以前から関心が持たれ、多くの治療薬の開発が試みられてきた。最近になり、 α_1 遮断薬が前立腺肥大に伴う排尿障害に有

効であることが明らかとなり、^{4,5)} その市場性の高いことと相まって、再び関心が高まっている。本総説では、 α_1 受容体サブタイプに関する最近の話題と α_1 遮断薬の現状を臨床と関係付けて概説する。なお、本文中では、薬物選択性を表す語句として、サブタイプ間の親和性 affinity の差が 10 倍以上の場合には選択的と、100 倍以上の場合は特異的と表現した。

2. クローニングされた α_1 アドレナリン受容体サブタイプ (α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D})

1980 年代後半から 1990 年代前半にかけて、 α_1 、 α_2 及び β アドレナリン受容体の遺伝子がクローニングされた。その結果、 α_1 受容体には、遺伝的に異なる 3 種類のサブタイプが存在することが明らかとなった。初期の頃、その命名法に混乱が見られたが、1995 年に国際薬理学連盟から勧告がでて、 α_{1A} (α_{1a})、 α_{1B} (α_{1b})、 α_{1D} (α_{1d}) に統一された (Table 1)。⁶⁾ ここで、大文字は表現系 phenotype を表し、サブタイプの遺伝子を表現するときには小文字を用いる。 α_{1A} サブタイプは 466 のアミノ酸、 α_{1B} サブタイプは 520 のアミノ酸、 α_{1D} サブタイプは 572 のアミノ酸からなる一本鎖の糖タンパク質である。ヒト α_{1a} 、 α_{1b} 、 α_{1d} 遺伝子は、それぞれ染色体 8, 5, 20

福井大学医学部生命情報医科学講座 (〒910-1193 福井県吉田郡松岡町)

*e-mail: muramatu@fmsrsa.fukui-med.ac.jp

Table 1. Cloned α_1 -Adrenoceptor Subtypes

Nomenclature	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}
Amino acid residues	466	520	572
Agonist	Noradrenaline A61603	Noradrenaline	Noradrenaline
Antagonist	Prazosin Silodosin 5-Methylurapidil RS-17053	Prazosin	Prazosin BMY 7378
G-proteins	G _{q/11}	G _{q/11}	G _{q/11}
Gene	ADRA1A	ADRA1B	ADRA1D
Chromosome	8	5	20

Noradrenaline is selective for α_{1D} subtype, as compared with α_{1A} and α_{1B} subtypes.
Prazosin is a non-selective antagonist for three subtypes. Silodosin: KMD-3213.

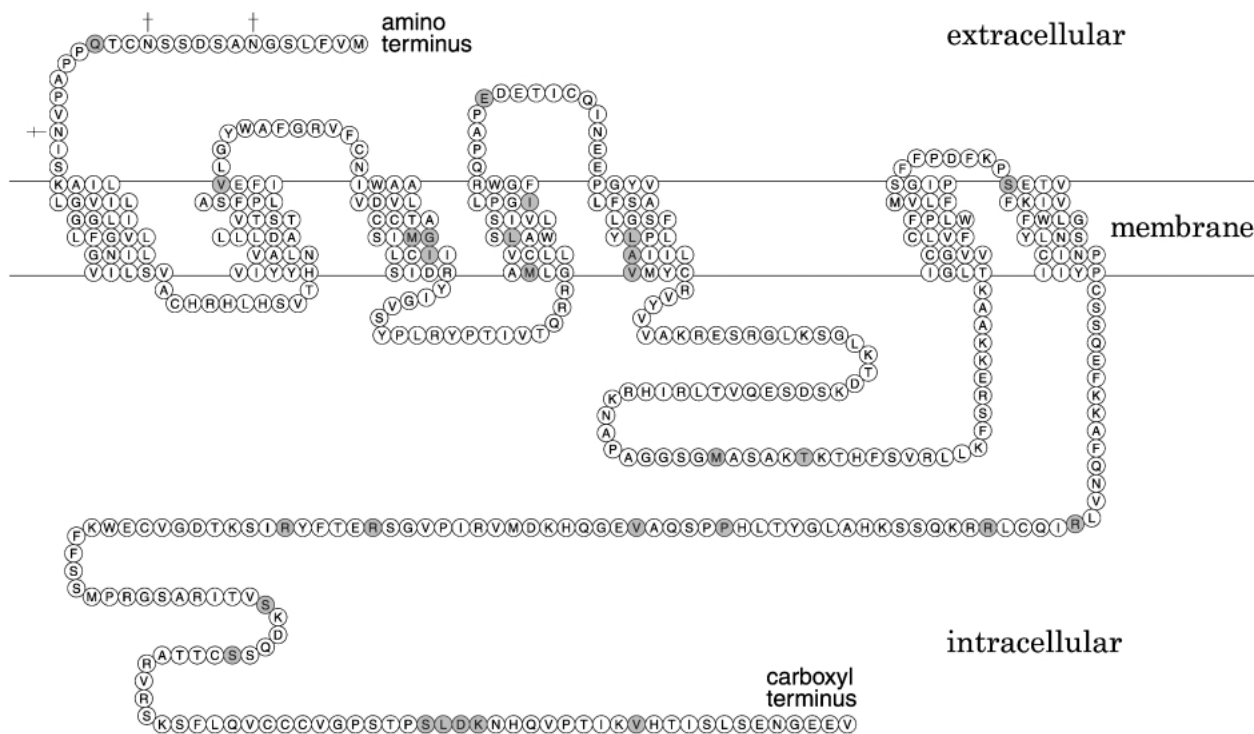


Fig. 1. Amino Acid Sequence of Human α_{1A} Adrenoceptor
Dark circles represent different amino acids from rabbit α_{1A} adrenoceptor.

番上に存在する。いずれも7回膜貫通型のG蛋白質共役型受容体(G-protein coupled receptor, GPCR)ファミリーに属す。代表例として、ヒト α_{1A} サブタイプのアミノ酸配列をFig. 1に示す。

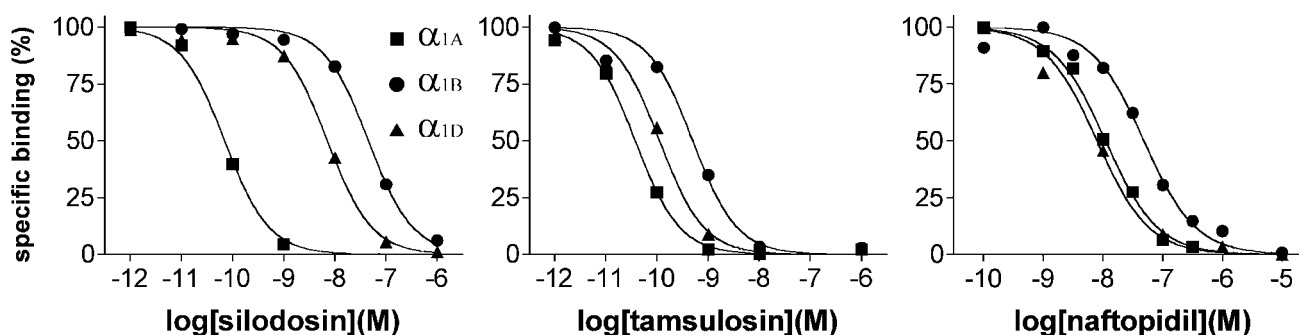
2-1. 薬理学的特性 クローニングされた3種類の α_1 受容体サブタイプを培養細胞に発現させ、種々の薬物に対する親和性が調べられた。その結果、各サブタイプが異なる薬物選択性を示すことが明らかとなった。また、培養細胞に発現させた受容

体 recombinant receptor と生体に分布又は生体で機能している受容体 native receptor の薬理学的特性が比較され、両者間に高い相関性のあることが確認された。それゆえ、一部の例外(後述の α_{1L} サブタイプ)を除いて、遺伝子に基づくサブタイプと薬理学的分類はほぼ一致すると結論された。^{3,6)}

代表的薬物の α_1 サブタイプ選択性をTable 2に示す。 α_1 選択的遮断薬として最初に合成された prazosin は、 α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} すべてのサブタイプに

Table 2. α_1 -Adrenoceptor Phenotypes and Pharmacological Characterization

Gene	Protein	Phenotype	Affinity				
			Prazosin	Silodosin	RS-17053	BMY 7378	Noradrenaline
α_{1a}	α_{1A}	α_{1A}	High	High	High	Low	Low
	α_{1A}	α_{1L}	Low	High	Low	Low	Low
α_{1b}	α_{1B}	α_{1B}	High	Low	Low	Low	Low
α_{1d}	α_{1D}	α_{1D}	High	Low	Low	High	High

Fig. 2. Comparison of Binding Affinities for Silodosin, Tamsulosin, and Naftopidil at Recombinant α_{1A} , α_{1B} and α_{1D} Adrenoceptors Expressed in CHO Cells

³H-prazosin binding was competed by three drugs.

10^{-9} M 以下という低濃度で結合した。すなわち、クローニングされた3つの α_1 サブタイプは、すべて prazosin 高親和性の受容体であった。これに対し、最近開発された α_1 遮断薬 silodosin (KMD-3213) は、 α_{1B} 及び α_{1D} サブタイプと比較して、 α_{1A} サブタイプに100倍以上の選択性を示した。⁷⁾ Figure 2 は、CHO 細胞に発現させた α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} サブタイプの ³H-prazosin 結合に対する、silodosin, tamsulosin, naftopidil の拮抗曲線を示す。Silodosin は、他の2剤に比べて α_{1A} サブタイプに高い選択性を示した。 α_{1A} サブタイプ選択性を示す薬物としてこのほかに、RS-17053 や 5-methylurapidil が挙げられる。RS-17053 は、排尿障害治療薬として開発が試みられたが、現在中止されている。5-Methylurapidil は、 α_{1A} サブタイプだけでなく、セロトニン受容体にも高い親和性を示す。 α_{1B} サブタイプ選択的といわれる薬物は今まで種々報告されてきたが、残念ながらまだはっきり選択的といえるものは見つからない。 α_{1D} サブタイプに選択的な薬物としては、BMY 7378 がよく研究に用いられる。しかし、この薬物も元々はセロトニン受容体のパーシャルアゴニストとして開発されたものである。以上述べた遮断薬の選択性を基に prazosin 高親和性の3つの α_1 サブタ

イプ (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) を簡単に分類してみると、silodosin に高親和性 ($K_D < 10^{-9}$ M) を示すものを α_{1A} , BMY 7378 に高親和性 ($K_D < 10^{-8}$ M) を示すものを α_{1D} , そして silodosin と BMY 7378 に低親和性 (K_D : それぞれ約 10^{-7} M と 10^{-6} M) のものを α_{1B} サブタイプとみなすことができる (Table 2)。

α_1 作用薬 (アゴニスト) も、 α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} サブタイプに対し選択性を示す。特に内在性カテコールアミン noradrenaline や adrenaline は、 α_{1D} 選択的で、 α_{1A} や α_{1B} サブタイプと比べて約20倍親和性が高い。⁸⁾ このため、 α_{1D} サブタイプを生理的受容体と考える研究者もいる。Figure 3 は、 α_{1D} を主に発現しているラット胸部大動脈が、 10^{-9} — 10^{-8} M という低濃度の noradrenaline で強い収縮反応を惹起すること、⁹⁾ ラット腸間膜動脈も α_{1D} と α_{1A} サブタイプを共発現しているため、noradrenaline の低濃度から収縮反応を惹起することを示す。これに対して、 α_{1D} サブタイプがほとんど存在しないヒト腸間膜動脈や前立腺では、収縮するのに高濃度の noradrenaline を必要とした。^{10,11)}

2-2. 構造と機能 α_1 受容体サブタイプがクローニングされた結果、概念としてしか捉えられなかった受容体の構造・機能が明らかになってきた。

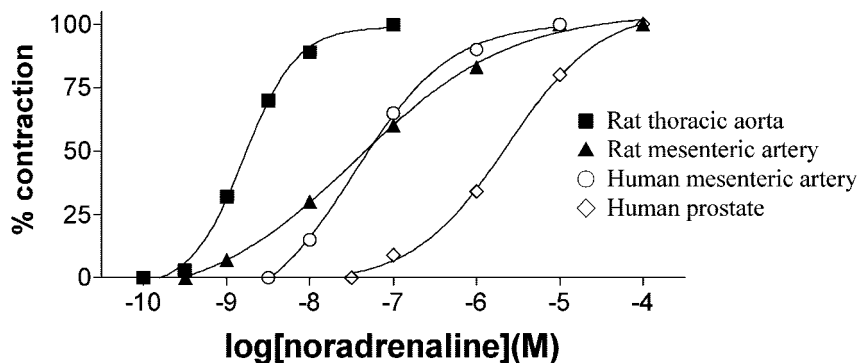


Fig. 3. Comparison of Effective Concentrations of Noradrenaline to Produce Contractions in Rat Thoracic Aorta, Rat and Human Mesenteric Arteries and Human Prostate

α_1 Adrenoceptors involved in the contractile responses are predominantly α_{1D} subtype in rat thoracic aorta, α_{1D} and α_{1A} subtypes in rat mesenteric artery, α_{1B} subtype in human mesenteric artery and α_{1A} (or α_{1L}) subtype in human prostate, respectively.

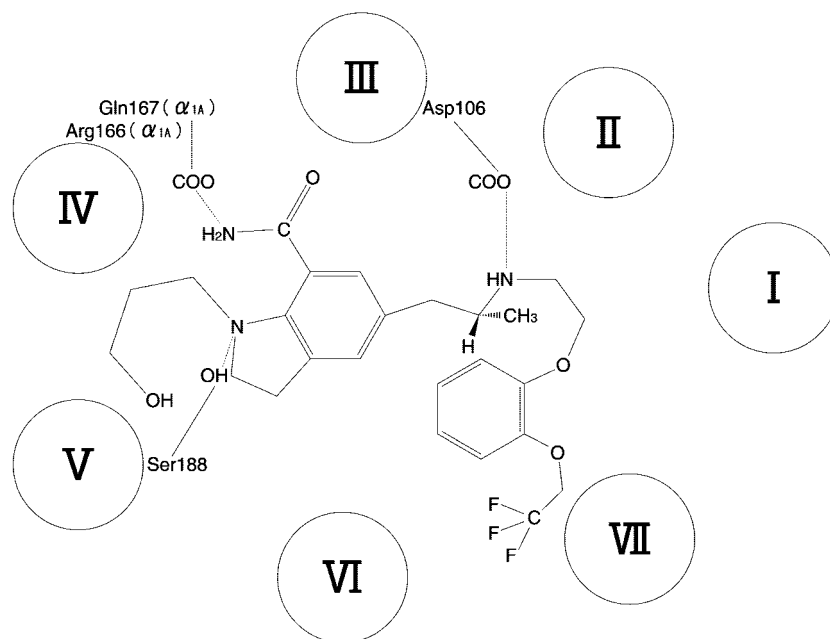


Fig. 4. Computer Modeling of Interaction between Silodosin and Human α_{1A} Adrenoceptor

Dotted lines show electrostatic interactions between functional groups of silodosin and amino acids of transmembrane domains (I–VII) in α_{1A} adrenoceptor. This figure shows a view from extracellular side (modified from Ref. 12).

α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} サブタイプの共通点としては、以下のよう点が挙げられる。1) α_1 サブタイプは、アミノ酸 500 前後からなる一本鎖の糖タンパク質である (Table 1, Fig. 1)。2) どのサブタイプも、イントロン 1 つを挟む 2 つのエクソンから翻訳される (ただし、後述の α_{1A} バリエントに例外あり)。3) 受容体のアミノ端 (N 末端) は細胞外に、カルボキシル端 (C 末端) は細胞質側に位置し、その間の受容体ペプチド鎖は細胞膜を 7 回貫通する。4) 7 回の膜貫通部位は、Fig. 1 に示したように横に順番に並んでいるのではなく、円を描くように細胞膜に配置

されている。そして、膜貫通部位で囲まれた中央部がポケット状になり、ここに薬物が進入して結合すると考えられている。Figure 4 に、ヒト α_{1A} サブタイプを細胞の外側から覗いたときの、膜貫通部位の配置と silodosin の結合様式を示す。¹²⁾ 5) 膜貫通部位は 20–28 個の疎水性アミノ酸が集まって α ヘリックスと呼ばれる 3 次元構造をとる。6) 膜貫通部位におけるアミノ酸の相同性は、サブタイプ間で 70–80% と高い。また、同一サブタイプのアミノ酸配列は、全長で種差 (ヒト、ウサギ、ラット、マウス) はほとんど認められない (95% 以上の相同性)。

Figure 1 に、ヒト α_{1A} サブタイプのアミノ酸配列のうち、ウサギと異なる部分を黒丸で示した。¹³⁾ 7) アゴニストが中央のポケットに結合すると、受容体はコンフォメーション変化を起こし、G 蛋白質と共役できるようになる（これを、受容体の活性化という）。8) 3つの α_1 サブタイプと共役する主な G 蛋白質は $G_{q/11}$ であり、 IP_3 産生を介して細胞内 Ca 遊離そして細胞外からの Ca 流入を引き起こし、またプロテインキナーゼ C を活性化する。9) G 蛋白質と共役する受容体の主な部位は、第 5 及び第 6 膜貫通部位を繋ぐ 3 番目の細胞内ループと C 末端の第 7 膜貫通部位近傍である。10) α_1 サブタイプが刺激されると、MAP キナーゼも活性化される。

こういった共通点のほかに、 α_1 受容体の各サブタイプには以下のような特徴が見られる。1) 細胞内局在：培養細胞に各サブタイプを発現させると、 α_{1B} サブタイプが強く細胞膜上に局在するのに対し、 α_{1A} サブタイプは細胞膜と細胞質の両方に、そして α_{1D} サブタイプは細胞質に多く局在する。^{2,14)} 2) N 末端の長さ：細胞外に突出した N 末端の長さは、 α_{1D} サブタイプが最も長く（90 個のアミノ酸）、これが細胞膜へのトラフィッキングを困難にしていると考えられている。事実、 α_{1D} サブタイプの N 末端を切断すると、 α_{1D} サブタイプは細胞膜にも多く分布するようになる。¹⁵⁾ また、 α_{1D} サブタイプは、後述するように構成的活性が他のサブタイプよりも高く、このことも細胞内局在を引き起こしている原因と考えられている。¹⁶⁾ 3) アミノ酸の相同性：膜貫通部位のアミノ酸配列は、前述したごとくサブタイプ間で高い相同性を示す。しかし、その他の部位（N 末端や C 末端など）の相同性は極めて低い。4) スプライスバリエント：ヒト α_{1A} サブタイプには、16 個のスプライスバリエントが見つっている。このうち 7 回膜貫通型のもは、最初にクローニングされたもの（Fig. 1 の 466 アミノ酸からなるもの）を含めて 5 個、残り 11 個は途中までの長さしかない。7 回膜貫通型のもは、ほぼ同じ薬理学的特性を示すが、大量に存在するのは最初にクローニングされたもの（Fig. 1）であり、他のバリエントの分布は極めて低い。ヒト α_{1B} サブタイプにも、520 アミノ酸からなる 7 回膜貫通型のものに、短鎖（339 アミノ酸）のバリエントも見つっている。¹⁷⁾ 5) 細胞内シグナリング：いずれの α_1 サブタイプも主

に $G_{q/11}$ 蛋白質と共役するが、その効率 efficacy はサブタイプ間で異なる。 IP_3 産生及び Ca 反応は、 α_{1A} サブタイプが最大である。しかし、この効率の違いは、検討する細胞や生体組織で著しく異なる。

6) サブタイプ間の相互作用：多くの G 蛋白質共役型受容体（GPCR）がオリゴマーで存在するという報告があるように、 α_1 受容体も同一のサブタイプ間でホモダイマーや異なるサブタイプ間でヘテロダイマーを形成していると考えられる。^{14,18)} これまでに、 α_{1A} と α_{1B} 、 α_{1B} と α_{1D} のヘテロマー形成が培養細胞で確認されている。また、 α_{1A} と α_{1B} サブタイプを共発現させた細胞では、 IP_3 産生及び MAP キナーゼ活性化が、それぞれ単独で発現させた細胞に比べ著しく増大することから、 α_{1A} と α_{1B} 間のクロストークが示唆されている。¹⁹⁾

2-3. α_1 サブタイプの構成的活性化 これまでわれわれは、「受容体とは、単独では何の活性も持たない inactive なもの」と考えてきた。そして、受容体は、アゴニストが結合すると初めて活性化され、アンタゴニストはこのアゴニストの結合に拮抗するものと考えた。アンタゴニストは結合しても、単独では受容体の活性に何の影響も示さない。Figure 5(A)はこの関係を図示したもので、横軸に薬物の濃度を、縦軸に受容体の活性化を示す。この場合、受容体の活性化は、Ca 上昇、 IP_3 産生、血管の収縮などいずれであってもよい。アゴニストの濃度が低いとき、受容体の活性化はゼロである（Fig. 5(A)）。しかし、クローニングした受容体を細胞に発現し活性を調べたところ、多くの受容体は、アゴニストが存在しなくても活性を持っていることが明らかとなった。^{20,21)} アゴニスト非存在下で受容体が自発的に持っている活性を、構成的活性 constitutive activity という。Figure 5(B)に、構成的活性が約 0.4 の場合、すなわち最大活性の 40% を持つ例を示した。この状態にアゴニストを与えると、受容体は構成的活性化レベル（ここでは 40%）からさらに活性化され、右上方を向いた濃度作用曲線を描く。今までわれわれが教科書で学んできた説（Fig. 5(A)）は、この構成的活性がゼロの場合に相当する。一方、アゴニストとは逆に、構成的活性を抑制する薬物も見つっている。この場合、アゴニストとは逆の効果のため、インバース作用（逆作用）といい、その薬物をインバースアゴニスト（逆作用

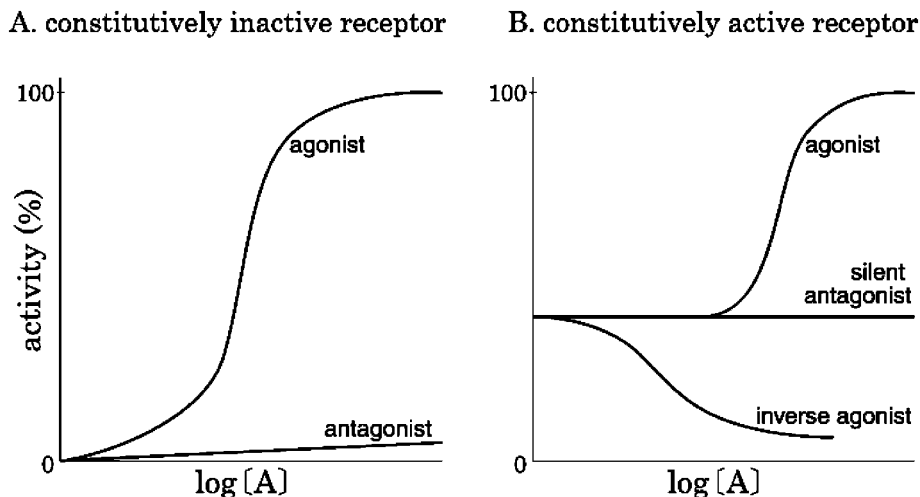


Fig. 5. Effects of Drugs on Constitutively Inactive (A) and Active (B) Receptors
 Silent antagonist=neutral antagonist.

薬 inverse agonist) と呼ぶ (Fig. 5(B)). これとは別に、構成的活性にほとんど影響せず、アゴニストに対して競合的拮抗作用のみを示す薬物も、数は少ないが見出されている。このタイプの薬物は、単独で受容体活性に影響しないため、silent antagonist 又は neutral antagonist と呼ばれる。この新しい考え方でクローニングされた α_1 受容体を眺めてみると、 α_{1D} サブタイプが比較的高い構成的活性を示すことが分かった。¹⁶⁾ α_{1A} と α_{1B} サブタイプの構成的活性は、通常極めて低い。したがって、 α_{1A} 、 α_{1B} サブタイプについては、Fig. 5(A)の濃度作用曲線が大部分当てはまると考えられる。代表的 α_1 遮断薬のサブタイプ選択性と構成的活性に対する影響を、Table 3 に示した。ほとんどが inverse agonist であったが、silodosin は α_{1A} に対して特異的に作用する silent antagonist (neutral antagonist) であった (未発表データ)。²²⁾ なお、構成的活性が高い受容体は、一般に、アゴニストが結合しなくてもリン酸化による脱感作 desensitization と、細胞内陥入 internalization による downregulation を受けていると考えられている。

ここまでに述べてきた特徴は、あくまでもクローニングされたサブタイプを培養細胞に発現させた人工的な系 recombinant receptor の結果である。したがって、生体組織 native tissue で同じことが起こっているか否かは、検討を要する。すなわち、生体組織 native tissue で、 α_{1A} 、 α_{1B} サブタイプも構成的活性を持っている可能性、 α_{1D} サブタイプの構成的活

Table 3. Classification of Representative α_1 -Adrenoceptor Antagonists

Antagonist	Subtype selectivity	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}
Prazosin	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$	Inverse	Inverse	Inverse
Terazosin	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$	Inverse	Inverse	Inverse
BMY 7378	$\alpha_{1D} > \alpha_{1A} = \alpha_{1B}$	Inverse	Inverse	Inverse
Silodosin	α_{1A}	Silent	—	—
Tamsulosin	$\alpha_{1A} = \alpha_{1D} \geq \alpha_{1B}$	Inverse	Inverse	Inverse
Naftopidil	$\alpha_{1D} \geq \alpha_{1A} = \alpha_{1B}$	Inverse	Inverse	Inverse

Inverse: inverse agonist, Silent: silent antagonist (neutral antagonist).

性が抑制されている可能性は否定できない。

3. α_1 サブタイプ (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) の生体内分布

α_1 受容体は生体に広く存在するが、その分布はサブタイプ及び動物種により著しく異なる。Table 4 に、ヒト及びラットの代表的組織における α_1 mRNA の分布を示す。^{2,23)}

肝臓：ラット肝臓には、 α_{1B} サブタイプしか存在しないが、ヒトでは α_{1A} 、 α_{1B} サブタイプが共存する。したがって、ヒト肝臓の糖質新生は、ラットと異なり、両サブタイプがコントロールしていると思われる。²⁴⁾

心臓：心臓の α_1 受容体が心肥大と関係することは古くから知られている。ラットなどげっ歯類では α_{1B} サブタイプが主に発現しているため、ラットを用いた多くの研究は、 α_{1B} サブタイプと心肥大との関係を示唆した。しかし、Table 4 に示すように、

ヒトでは α_{1B} よりも α_{1A} サブタイプの方が多い。したがって、今後は心肥大と α_{1A} サブタイプとの関係が検討されねばならない。^{25,26)}

血管：血管のトーンスがいかなる α_1 サブタイプで調節されているかは、 α_1 遮断薬を用いた高血圧治療を考える上で大変興味あるところである。ラットやマウスなどの大動脈や腸間膜動脈では、 α_{1D} サブタイプが主に発現しているため、低濃度の noradrenaline で収縮することは既に述べた (Fig.

Table 4. Distribution of α_1 -Adrenoceptor Subtypes at mRNA Level

Tissue	Species	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}
Liver	Human	++++	+	±
	Rat	—	+++++	—
Heart	Human	+++	+	+
	Rat	++	+++++	+
Prostate	Human	++++	++	+
	Rat	+++	++	+
Brain	Human	+++	+	++
	Rat	+++	+++	+++

Brain: cerebral cortex.

3). しかし、この結果を、直接ヒトに当てはめるのは問題である。ヒト血管を用いた大規模基礎研究が、1999年、Duke大学のSchwinnのグループによって行われた。彼女らによると、原則として、ヒト血管にはほとんどのサブタイプが分布しているが、最も多く発現しているのは α_{1A} サブタイプであるという。²⁷⁾ しかし、われわれの研究では、ヒト腸間膜動脈の noradrenaline 収縮は、 α_{1A} サブタイプ特異的遮断薬 silodosin や α_{1D} サブタイプ選択的遮断薬 BMY 7378 で抑制されず、prazosin でのみ強く抑制された (Fig. 6(A)). この結果を Table 2 に示したサブタイプの薬物選択性に当てはめてみると、ヒトの血管で主に機能しているのは α_{1B} サブタイプとなる。¹⁰⁾ α_{1A} サブタイプ特異的遮断薬 silodosin の臨床試験において血圧低下がほとんど認められなかったことも、この考えを支持する (本号の他の論文参照)。いずれにせよ、ヒト血管系の α_1 サブタイプについては、部位差も含め、まだ十分なコンセンサスが得られていないのが現状である。なお、これと関連して興味深いのは加齢 aging との関係で、ヒト血管の α_1 サブタイプは高齢化に伴い α_{1A} から α_{1B} サ

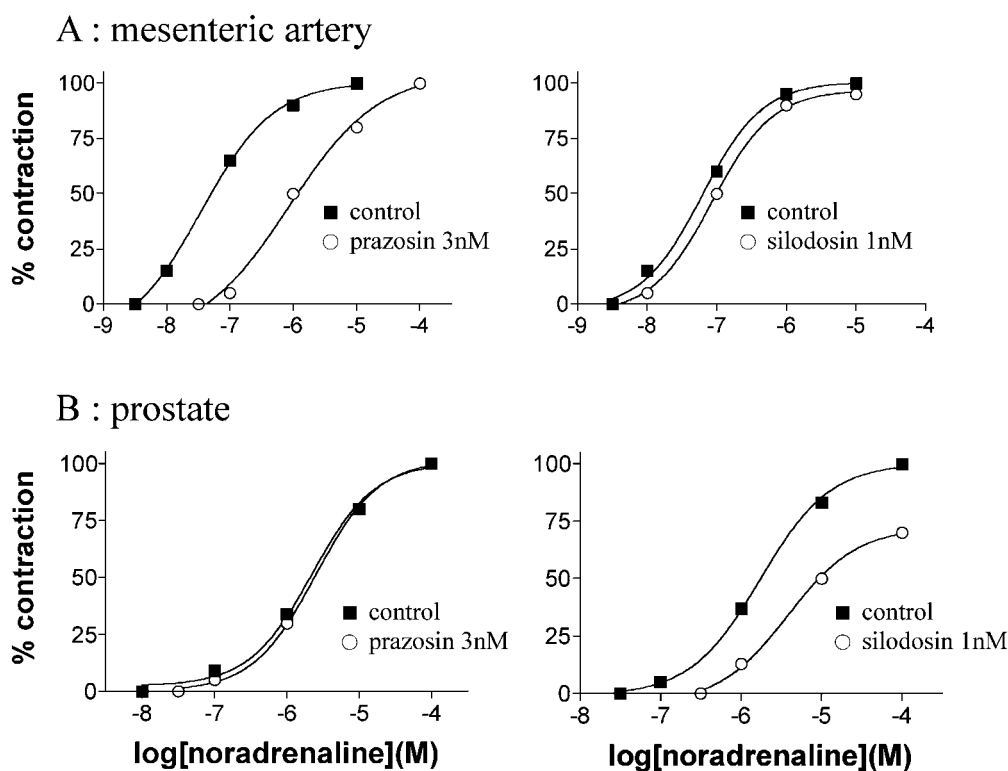


Fig. 6. Effects of Prazosin and Silodosin on Concentration-response Curves for Noradrenaline in Human Mesenteric Artery (A) and Prostate (B)

After recording the control responses, prazosin (3×10^{-9} M) and silodosin (10^{-9} M) were treated and then the responses to noradrenaline were examined.

ブタイプ優位へと逆転するという。²⁷⁾

前立腺：前立腺では、ラット、ヒトとも α_{1A} サブタイプ mRNA が豊富に発現している。²⁸⁾ したがって、 α_{1A} 遺伝子由来の受容体が前立腺平滑筋の収縮に関与していると思われる。しかしこのサブタイプが、前述の α_{1A} なのか、それとも後述する α_{1L} という α_{1A} の異なった表現型なのかは、議論のあるところである。

4. もう1つの α_1 アドレナリン受容体 (α_{1L} サブタイプ)

クローニングされた α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} サブタイプは、prazosin に高親和性の受容体であった。しかし薬理実験では、prazosin であまり抑制されない α_1 受容体反応が存在することが、以前から報告されていた。^{29,30)} このような α_1 受容体は、prazosin 低感受性 (low affinity) であることから、 α_{1L} サブタイプと呼ばれている。Figure 6(B) は、ヒト前立腺の結果である。Noradrenaline 収縮反応が、腸間膜動脈 (Fig. 6(A)) と異なり、prazosin でほとんど拮抗されないこと、これに対し silodosin が強く抑制することを示す。¹⁰⁾ α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} サブタイプがクローニングされたあと、下部尿路の α_1 受容体に関心が移るとともに、この4番目の α_{1L} 受容体遺伝子の探索が世界中で試みられた。しかし、 α_{1L} サブタイプに相当する新しい遺伝子は発見されなかった。

それでは、この prazosin 低感受性の α_{1L} サブタイプを、われわれはどのように考えたらいいのだろう？最近われわれは、1つの遺伝子・蛋白質からは1つの表現型だけではなく複数の表現型が形成され

るという、ファルマコーム説 pharmacome theory を提唱している (Fig. 7).³¹⁾ ヒトゲノム解析が終わり、蛋白質を作る遺伝子の数は予想していたよりも少ないことが判明した。このことは、蛋白質 (プロテオーム) の数だけでは生体機能のすべてを説明できないことを意味する。ファルマコーム説は、単一蛋白質が複数の異なる表現型をとる (示す) という生体での多様化を説明するために考えられたものであり、同一遺伝子・蛋白質由来の複数の表現型を纏めてファルマコーム pharmacome と呼ぶことを提唱している (Fig. 7). そしてわれわれは、 α_{1L} サブタイプが、まさにこのファルマコームの1例であると考えている (論文投稿中)。すなわち、1種類の遺伝子/蛋白質 (α_{1a}/α_{1A}) から、機能的・薬理的に異なった2種類のサブタイプ (α_{1A} と α_{1L}) が生体レベルで発現・機能しているという考えである。例えば、ヒト前立腺では、 α_{1a} 遺伝子から α_{1A} 蛋白質が合成され、その後何らかの異なる修飾を受けて、 α_{1A} と α_{1L} という2つの異なる特性を持つ表現型が発現している。事実、ヒト前立腺やウサギ耳動脈組織には、2種類のサブタイプ (α_{1A} と α_{1L}) が共存するという結果が、³H-silodosin を用いた結合実験により得られている。そして興味深いことに、組織をいったんホモジナイズすると、 α_{1L} サブタイプは消失し、 α_{1A} に変化するという結果が得られた。³²⁾ このことは、 α_{1L} サブタイプ特性を表現するのに必要な細胞膜の環境が、ホモジナイズすることにより壊されたと推測すると説明が付く。しかし、細胞に人工的に α_{1a} 遺伝子を導入した系では、 α_{1A} のみが

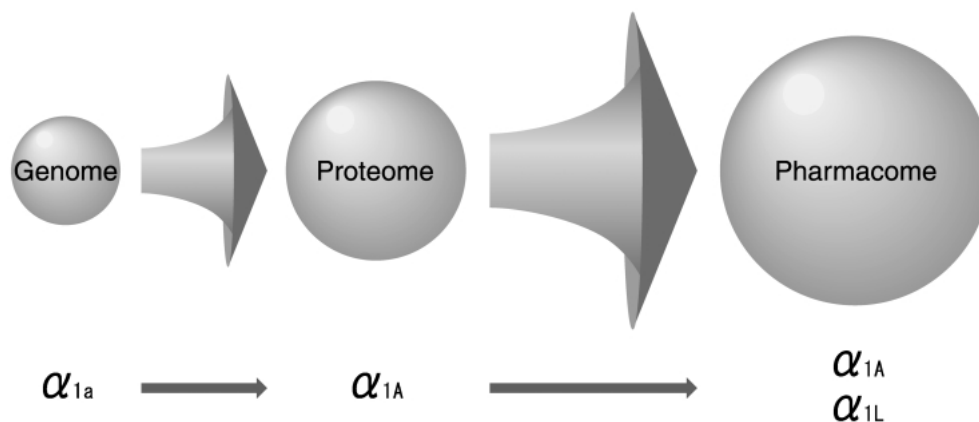


Fig. 7. Pharmacome Theory Showing Functional Diversity of a Single Protein Derived from the Same Gene

Two different phenotypes of α_1 adrenoceptors (α_{1A} and α_{1L}) are proposed to occur in native tissues after modification of α_{1a} protein.

検出され、 α_{1L} の表現型は再現できない。したがって現在では、 α_{1L} サブタイプは、 α_{1a} 遺伝子由来ではあるが、native tissueにおいて特異的な修飾を受けた、 α_{1A} とは異なった表現型のサブタイプと考えられている (Table 2)。この説にはさらなる証明が必要であるが、ゲノム、プロテオームだけでは説明できない受容体が生体 native tissue に存在することを意味し、今後の薬物治療を考える上で無視できないことと思われた。

α_{1L} サブタイプと α_{1A} サブタイプの薬理学的相違点は、silodosin 以外の α_{1A} 選択的アンタゴニスト (5-methylurapidil や RS-17053) に対する親和性の違いにある。Silodosin や tamsulosin は、 α_{1L} サブタイプにも α_{1A} サブタイプ同様の高い親和性を示すが、5-methylurapidil や RS-17053 は α_{1L} サブタイプに極めて低い親和性を示す (Table 2)。³²⁾ また、 α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} サブタイプに高親和性の prazosin や α_{1D} 選択的アンタゴニストである BMY 7378 も、 α_{1L} サブタイプに対する親和性が低い。Table 2 に、クローニングされた α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} の recombinant receptor が示す薬理学的特性と、native tissue で得られた α_{1L} サブタイプの特性をまとめて示した。

下部尿路の α_1 受容体を α_{1A} と考えると、prazosin は血管の α_{1A} 、 α_{1B} サブタイプとともに下部尿路の α_{1A} サブタイプにも結合するため、器官選択性を持たないことになる。下部尿路に存在する α_1 受容体を α_{1L} と考えると、prazosin は血管選択的薬物になる。これに対して、silodosin は、 α_{1A} と α_{1L} サブタイプに高親和性のため、血管が α_{1B} サブタイプ優位の場合、下部尿路選択的 uroselectivity となる。

5. α_1 アドレナリン受容体遮断薬の現状

血中のカテコールアミン濃度は年齢とともに上昇する。³³⁾ これに伴い、高血圧、心肥大、前立腺肥大といった α_1 受容体と関連する病気の頻度が増加してくるといわれる。^{4,5,34)} 第一世代の α_1 受容体選択的遮断薬 prazosin 及びその誘導体 quinazoline derivatives (doxazosin, bunazosin, terazosin など) は、血管の受容体を標的として開発された高血圧治療薬である。Prazosin 及びその誘導体が、 α_1 受容体の3つのサブタイプ (α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D}) に非選択的であることは既に述べた。しかし、その親和性が極めて高い (K_D が 10^{-9} M 前後と低濃度) ため、血管のサブタイプが α_{1A} であれ α_{1B} であれ強力な α_1 遮

断作用を惹起して、血管を交感神経緊張状態から開放する。これが α_1 遮断薬の主な降圧作用機序と考えられている。しかし現在では、作用機序の異なる種々の高血圧治療薬 (AT 阻害薬、Ca チャネル阻害薬、 β 受容体遮断薬など) が開発されたため、 α_1 遮断薬の降圧薬としての臨床使用頻度は著しく低下している。これに代わり考えられたのが、排尿障害治療薬としての臨床適用である。^{4,5)} これには、高齢化人口の増加による下部尿路疾患の増加という時代の背景も関係する。さらに、前立腺の α_1 受容体を標的として開発された tamsulosin の爆発的売れ行きもあり、 α_1 遮断薬の市場は完全に下部尿路に移ったといっても過言ではない。先の prazosin 及びその誘導体が血管を対象としたのに対し、tamsulosin は下部尿路 α_1 受容体を最初から対象として開発された初の薬である。^{35,36)} さらに tamsulosin は、経口投与後の急激な血中濃度上昇を抑制するため徐放化して、持続性を持たせてある。Tamsulosin の成功に続いて、naftopidil そして最近になり silodosin という α_1 遮断薬が開発された。これら3つの α_1 遮断薬のサブタイプ選択性及び薬理学的特性を Fig. 2 及び Table 3 に示す。Tamsulosin は、 α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} すべてのサブタイプに高い親和性を示すが、 α_{1A} と α_{1D} に選択的という報告もある。Naftopidil は、すべての α_1 サブタイプで親和性は低いが、 α_{1D} サブタイプ選択的という報告もある。これに対し、silodosin は、先に述べたように α_{1A} (及び α_{1L}) サブタイプに特異的である。

排尿障害治療薬の副作用が、血圧低下や起立性低血圧という血管の α_1 受容体遮断に起因するため、uroselectivity を持った薬物が要求される。前立腺、膀胱頸部の α_1 アドレナリン受容体が α_{1A} 又は α_{1L} サブタイプであること、血管の α_1 サブタイプは高齢化により α_{1A} から α_{1B} 優位に変化することを考えると、 α_{1A} 又は α_{1L} サブタイプ選択的な薬物が、より uroselectivity の高い薬物となるであろう。この分野の新薬開発はわが国が先行していることより、上記3剤の比較臨床試験が早期に行われ、貴重な情報が世界に先駆けて得られることを期待する。

临床上、 α_1 遮断薬を長期間投与した際に問題となるのが、薬物耐性 (トレランス) である。例えば、第一世代の α_1 遮断薬で高血圧を治療していると、降圧効果が次第に減弱する現象をよく見かけ

る.^{37,38)} この原因を明らかにするため、われわれは prazosin を 2 週間ラットに投与し、 α_1 アドレナリン受容体に対する影響を調べた。その結果、prazosin 長期投与により、心臓、脾臓、尾動脈の α_1 アドレナリン受容体数が増加する、upregulation を認めた。³⁹⁾ Upregulation が起こると、受容体数の増加によりアゴニストに対する感受性が亢進し、その結果遮断薬が効かなくなる。これが、トレランスの主なメカニズムと考えられている。最近のさらなる研究で、ラット尾動脈における upregulation は、 α_{1B} サブタイプの特異的な増加によることが判明した〔未発表データ〕。通常、ラット尾動脈の収縮は α_{1A} サブタイプを介して惹起されているが、prazosin 長期投与により主要なサブタイプが α_{1A} から α_{1B} にスイッチングするという結果が得られた (Fig. 8)。この結果は、先に述べたヒトでの高齢化による α_1 サブタイプの変動を思い起こさせる。トレランス、supersensitivity そして加齢による高血圧発症、どれも α_{1B} サブタイプの変動と関係している点が、大変興味深い。

Prazosin 長期投与により α_{1B} サブタイプが特異的に増加 upregulation するという結果は、生体内で α_{1B} サブタイプが、 α_{1A} サブタイプとは異なり、常に活性化された状態にあることを示唆する。Figure 8 に、現在われわれが考えている作用機序を示す。Prazosin 未投与のラットでは、 α_{1B} サブタイプは構

造的に活性化された状態か、又は内在性カテコールアミンに絶えず刺激された状態にあると考えられる。その結果、 α_{1B} サブタイプは、常に脱感作 desensitization を受け、細胞内陥入 internalization と細胞内での分解による受容体数の減少 downregulation という調節を受けている。このような現象の起点となる α_{1B} サブタイプの活性化状態が、inverse agonist である prazosin により非活性化状態に引き戻され、その結果 downregulation が抑制されて受容体数が増加すると思うと説明が付き。Prazosin 長期投与ラットにおいて、 α_{1B} サブタイプの mRNA 量に変化が見られなかったことも、upregulation が α_{1B} サブタイプの生合成過程よりも、細胞内局在の変動により惹起されていることを示唆する。

一方、silodosin を 2 週間投与したラット尾動脈では、 α_1 受容体の数とサブタイプの割合に変化は見られず、supersensitivity も惹起されなかった (未発表データ)。この結果は、silodosin は prazosin と異なり、長期投与でトレランスを引き起こしにくいことを示唆する。Silodosin と prazosin の違いは、1) silodosin が α_{1A} 特異的であるのに対し、prazosin はサブタイプ非選択的であること、2) silodosin は silent antagonist であるのに対し、prazosin は inverse agonist であること、などである (Table 3)。このような違いのため、silodosin 長期投与でも α_{1B} サブ

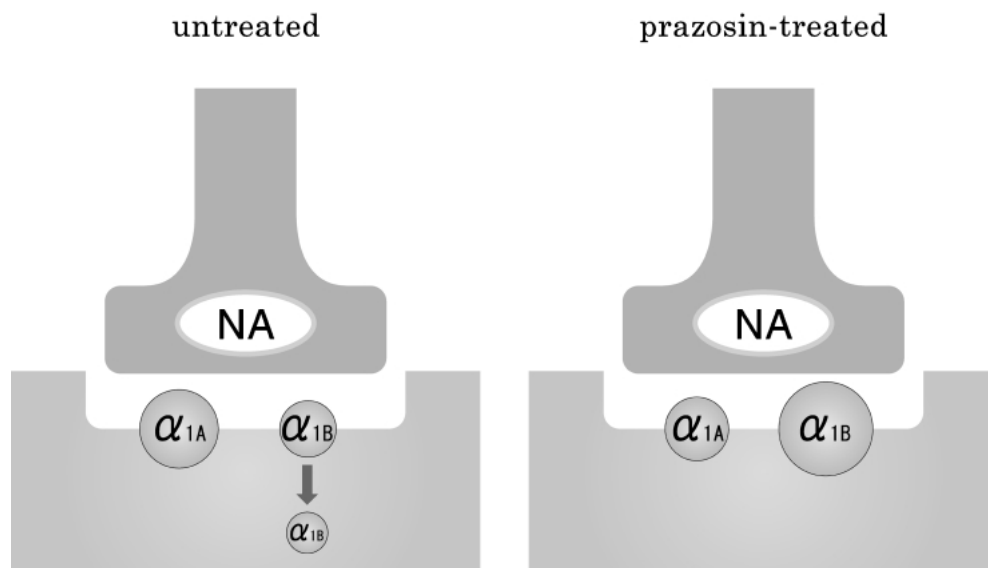


Fig. 8. Possible Mechanism of α_{1B} Adrenoceptor Upregulation after Chronic Treatment with Prazosin in Rat
A part of α_{1B} adrenoceptors may be internalized and be downregulated, which might be blocked by administration of prazosin.

タイプはほとんど影響を受けず、トレランスを引き起こしにくかったと推測している。

前立腺肥大に伴う排尿障害の治療には、 α_1 遮断薬が長期間に亘り使用される。下部尿路 α_1 受容体に対して、トレランスを起こしにくい薬物の開発が強く望まれる所以である。

6. おわりに

α_1 アドレナリン受容体は、アセチルコリン受容体とともに、古くて新しい受容体である。最近になり、下部尿路における重要性が見直されて、 α_1 受容体は再び脚光を浴びてきた。分子生物学的手法の導入で、動物や細胞を用いた研究から興味深い知見が多々得られつつある。しかし、最終的には、ヒトの生体内における機能を明らかにすることが必要である。本総説では、このようなことを踏まえ、できるだけ臨床的観点を加えて、 α_1 受容体研究の現状について述べた。幸い、tamsulosin, naftopidil, silodosin といった排尿障害治療薬は、わが国の製薬企業を中心となって開発したものであり、世界をリードしているといっても過言ではない。これを機会に、 α_1 受容体の基礎・臨床研究がさらに発展し、よりよい薬物療法が可能になることを期待したい。

謝辞 本研究を遂行するにあたり、福井大学医学部 横山 修教授（泌尿器科学）、山口明夫教授（外科学）の協力を得た。ここに深謝を表す。また、本研究は一部、科学研究費及び 21 世紀 COE グラントの援助を受けて行った。

REFERENCES

- Smiley R., Kwatra M., Schwinn D., *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, **12**, 80-95 (1998).
- Michelotti G. A., Price D. T., Schwinn D. A., *Pharmacol. Ther.*, **88**, 281-309 (2000).
- Graham R. M., Perez D. M., Hwa J., Piascik M. T., *Circ. Res.*, **78**, 737-749 (1996).
- Chapple C. R., *Eur. Urol.*, **29**, 129-144 (1996).
- Cooper K. L., McKiernan J. M., Kaplan S. A., *Drugs*, **57**, 9-17 (1999).
- Hieble J. P., Bylund D. B., Clarke D. E., Eikenberg D. C., Langer S. Z., Lefkowitz R. J., Minneman K. P., Ruffolo Jr. R. R., *Pharmacol. Rev.*, **47**, 267-270 (1995).
- Murata S., Taniguchi T., Muramatsu I., *Br. J. Pharmacol.*, **127**, 19-26 (1999).
- Piao H., Taniguchi T., Nakamura S., Zhu J., Suzuki F., Mikami D., Muramatsu I., *Eur. J. Pharmacol.*, **396**, 9-17 (2000).
- Muramatsu I., Murata S., Isaka M., Piao H. L., Zhu J., Suzuki F., Miyamoto S., Oshita M., Watanabe Y., *Life Sci.*, **62**, 1461-1465 (1998).
- Murata S., Taniguchi T., Takahashi M., Okada K., Akiyama K., Muramatsu I., *J. Urol.*, **164**, 578-583 (2000).
- Muramatsu I., Oshita M., Ohmura T., Kigoshi S., Akino H., Gobara M., Okada K., *Br. J. Urol.*, **74**, 572-575 (1994).
- Ishiguro M., Futabayashi Y., Ohnuki T., Ahmed M., Muramatsu I., Nagatomo T., *Life Sci.*, **71**, 2531-2541 (2002).
- Suzuki F., Taniguchi T., Takauji R., Murata S., Muramatsu I., *Br. J. Pharmacol.*, **129**, 1569-1576 (2000).
- Stanasila L., Peres J. B., Vogel H., Cotecchia S., *J. Biol. Chem.*, **278**, 40239-40251 (2003).
- Pupo A. S., Uberti M. A., Minneman K. P., *Eur. J. Pharmacol.*, **462**, 1-8 (2003).
- Garcia-Sainz J. A., Villalobos-Molina R., *Eur. J. Pharmacol.*, **500**, 113-120 (2004).
- Hawrylyshyn K. A., Michelotti G. A., Coge F., Guenin S.-P., Schwinn D. A., *Trends Pharmacol. Sci.*, **25**, 449-455 (2004).
- Milligan G., Pediani J., Fidock M., Lopez-Gimenez J. F., *Biochem. Soc. Trans.*, **32**, 847-850 (2004).
- Israilova M., Tanaka T., Suzuki F., Morishima S., Muramatsu I., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **309**, 259-266 (2004).
- Lefkowitz R. J., Cotecchia S., Samama P., Costa T., *Trends Pharmacol. Sci.*, **14**, 303-307 (1993).
- Milligan G., Bomd R. A., *Trends Pharmacol. Sci.*, **18**, 468-474 (1997).
- Zhu J., Taniguchi T., Takauji R., Suzuki F., Tanaka T., Muramatsu I., *Br. J. Pharmacol.*, **131**, 546-552 (2000).
- Price D., Lefkowitz D., Caron M., Schwinn D., Berkowitz D., *Mol. Pharmacol.*, **45**, 171-175 (1994).

- 24) Borst S. E., Oliver R. J., Scarpace P. J., *J. Gerontol.*, **49**, B18–B21 (1994).
- 25) Brodde O. E., Michel M. C., *Pharmacol. Rev.*, **51**, 651–690 (1999).
- 26) Terzic A., Puceat M., Vassort G., Vogel S. M., *Pharmacol. Rev.*, **45**, 147–175 (1993).
- 27) Rudner X. L., Berkowitz D. E., Booth J. V., Funk B. L., Cozart K. L., D'Amico E. B., El-Moalem H., Page S. O., Richardson C. D., Winters B., Marucci L., Schwinn D. A., *Circulation*, **100**, 2336–2343 (1999).
- 28) Price D., Schwinn D., Lomasney J., Allen L., Caron M., Lefkowitz R., *J. Urol.*, **150**, 546–551 (1993).
- 29) Muramatsu I., Ohmura T., Kigoshi S., Hashimoto S., Oshita M., *Br. J. Pharmacol.*, **99**, 197–201 (1990).
- 30) Muramatsu I., Ohmura T., Hashimoto S., Oshita M., *Pharmacol. Commun.*, **6**, 23–28 (1995).
- 31) Muramatsu I., Tanaka T., Suzuki F., Zhang L., Hiraizumi-Hiraoka Y., Anisuzzaman A. S. M., Yamamoto H., Horinouchi T., Morishima S., *J. Pharmacol. Sci.*, **98**, 331–339 (2005).
- 32) Hiraizumu-Hiraoka Y., Tanaka T., Yamamoto H., Suzuki F., Muramatsu I., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **310**, 995–1002 (2004).
- 33) Bristow M. R., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **22**, 61A–71A (1993).
- 34) Julius S., *Am. Heart J.*, **122**, 886–891 (1991).
- 35) Kawabe K., Ueno A., Takimoto Y., Aso Y., Kato H., *J. Urol.*, **144**, 908–912 (1990).
- 36) Chappl C. R., Wyndaele J. I., Nordling J., Boeminghaus F., Ypma AFGVM., Abrams P., *Eur. Urol.*, **29**, 155–167 (1996).
- 37) Vincent J., Dachman W., Blaschke T. F., Hoffman B. B., *J. Clin. Invest.*, **90**, 1763–1768 (1992).
- 38) Ruzicka M., Leenen F. H., *Can. J. Cardiol.*, **18**, 1317–1327 (2002).
- 39) Zhang L., Taniguchi T., Tanaka T., Shinozuka K., Kunitomo M., Nishiyama M., Kamata K., Muramatsu I., *Br. J. Pharmacol.*, **135**, 1757–1764 (2002).