

GIRK チャネルは新規排尿障害治療薬の標的になり得るか？

山本 巖, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫*

Is the GIRK Channel a Possible Target in the Development of a Novel Therapeutic Drug of Urinary Disturbance?

Gen YAMAMOTO, Fumio SOEDA, Tetsuya SHIRASAKI, and Kazuo TAKAHAMA*

Department of Environmental and Molecular Health Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, 5-1 Oe-honmachi, Kumamoto 862-0973, Japan

(Received October 13, 2010)

Clinically, both overactive bladder (OAB) and dysuria are known to occur in patients with cerebral infarction (CI). A few anticholinergic drugs are used to treat OAB in such patients, although the effect is not satisfactory. On the other hand, little or no therapeutic drug is available for dysuria after CI. We previously reported that dextromethorphan (DM) and cloperastine (CP), centrally acting antitussives, reduce the frequency of micturition reflex and increase the threshold pressure in anesthetized rats. In this article, we describe the effects of DM and CP on urinary disturbances at 24 h after CI, induced by occlusion of the left middle cerebral artery in conscious rats. We also briefly review the structure, function, and distribution of G-protein-coupled inwardly rectifying K⁺ (GIRK) channels in the brain, since both drugs have potent inhibitory effect on GIRK channel-activated currents in brain neurons. Of the two drugs, CP at antitussive-effective doses ameliorated both OAB and dysuria 24 h after CI in rats. On the other hand, DM aggravated the dysuria, although it significantly ameliorated the OAB. These results suggest that CP may have some therapeutic value for the treatment of OAB and dysuria after CI. At the present time, mechanisms of the effect of CP are unknown. However, several lines of evidence including pharmacological findings support the idea that the effects of CP may be produced at least partly by an increase in the level of 5-HT in the brain through an inhibitory effect on GIRK channel-activating currents.

Key words—GIRK channel; cerebral infarction; overactive bladder; dysuria; cloperastine; dextromethorphan**はじめに**

WHO は、21 世紀において克服すべき三大疾患として認知症と骨粗鬆症に加えて排尿障害を掲げている。認知症と骨粗鬆症に加えて、排尿障害が三大疾患の 1 つに含まれることについては少し意表をつかれるような気がしないでもない。しかし、平成 16 年度に発表された日本排尿機能学会による大規模疫学調査¹⁾の結果にみられる排尿障害を訴えるヒトの多さを知ると、それも理解される。その調査によると、昼間頻尿の患者数は 3300 万人、夜間頻尿は 4500 万人、切迫性尿失禁は 560 万人と驚くべき数字である。患者数の多さに加えて、研究者数が少

なく研究が遅れていること、さらには、患者本人は元より周りの介護者の QOL の著しい低下をもたらすことなども理由の一部であろう。以上とは別に、排尿のコントロールは脳梗塞患者などの予後のリハビリテーションの効果に大きく影響することが知られるようになり、このような観点からも排尿障害の克服は重要な課題と言える。

高齢社会を迎え、脳梗塞や痴呆、パーキンソン病などの脳機能障害患者も増加の一途をたどっているが、これらの疾患は高頻度で排尿障害を伴う。これまでの報告²⁻⁶⁾によると、脳梗塞患者においては、入院時に 32-79% に排尿障害がみられ、退院時には 25-28% に減少するが、退院後数ヵ月後においてさえ、なお 12-19% に依然として認められている。脳梗塞患者の排尿障害には、頻尿や尿失禁などの過活動膀胱の症状と、逆に尿意を催しても排尿できない排尿困難がしばしばともに生じる。脳梗塞発症直後

熊本大学大学院医学薬学研究部環境分子保健学分野 (〒862-0973 熊本市大江本町 5-1)

*e-mail: takahama@gpo.kumamoto-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 130 年会シンポジウム S47 で発表したものを中心に記述したものである。

には、尿意を催した時にがまんできずに失禁してしまう切迫性尿失禁を示す場合もあるが、急性期には尿閉など排尿困難を呈することが多く、時間の経過とともに過活動膀胱へと比重が移行することが多い。しかし、長期にわたり排尿困難を訴える症例も多く、かつ、同時に過活動膀胱を生じる例も少なくない。現在、脳梗塞後の排尿困難に対しては、尿道留置カテーテルや間欠導尿が治療の主体であり、有効な薬物療法はないに等しい。過活動膀胱に対しては抗コリン薬などが用いられるが、抗コリン作用による副作用の問題などが残されている。脳梗塞などの患者では程度の差こそあれ、過活動膀胱と排尿困難が同時に生じることが多いため、抗コリン薬による治療には限界があり、新たな治療薬の開発が求められている。

われわれは、中枢性鎮咳薬の作用機序に関する研究の過程で、これらの薬物が G タンパク質共役型内向き整流性 K イオン (GIRK) チャネルの活性化電流を抑制することを見出し、⁷⁾ これから派生した研究において、非麻薬性中枢性鎮咳薬のクロペラスチン (CP) が、脳梗塞モデル動物に随伴する過活動膀胱及び排尿困難の両方を強く改善するという非常に興味深い知見を得た。⁸⁾ われわれは、薬理的、電気生理学研究の結果から、CP のこの改善作用は GIRK チャネルに対する作用を介して発現しているという作業仮説の下に研究を継続している。そこで本稿では、まず、GIRK チャネルの構造や機能、脳内分布などを簡単に紹介し、ついで、ラットの中大脳動脈閉塞による脳梗塞に伴う排尿障害と、それに対するクロペラスチンの改善作用並びにその機序について述べ、GIRK チャネルが新規排尿障害治療薬の標的となる可能性について論及する。

1. GIRK チャネルについて

1-1. GIRK チャネルの構造

GIRK チャネルは、GIRK1-GIRK4 の 1 種類あるいは 2 種類のサブユニットを用いて 4 量体として形成され、中央に K⁺ が透過するポアを有している。ほとんどヘテロマーとして存在しているが、一部のものは GIRK2 や GIRK4 の 4 量体ホモマーとして存在することが知られている。これらの GIRK チャネルサブユニットは 2 回膜貫通型で、2 つの膜貫通ドメインの間にある P 領域がポア内で K⁺ チャネルフィルターを形成している。細胞質内には短い N 末端ドメイ

ンと非常に長い C 末端ドメインがあり、これが細胞質内にも長いチャネルポアを形成している。⁹⁾ GIRK チャネルには、膜電位依存性 K⁺ チャネルの第 4 膜貫通ドメインのような正電荷に富んだ電圧センサー領域はない。

1-2. GIRK チャネル機能の制御

GIRK チャネルは、M₂ ムスカリン、¹⁰⁾ D₂ ドパミン、¹¹⁾ GABA_B、¹²⁾ 5-HT_{1A}、¹³⁾ α₂ アドレナリン、¹⁴⁾ 代謝型グルタミン酸、¹⁵⁾ μ-, δ-, κ-オピオイド、^{16,17)} ノシセプチン、¹⁸⁾ CB₁ カンナビノイド、¹⁹⁾ A₁ アデノシン²⁰⁾ など様々な受容体により活性化される。これらの各受容体と共役している GIRK チャネルがどのようなサブユニットにより構成されているのかは不明である。このような様々な受容体 (G_{i/o}PCR) に百日咳毒素感受性 G タンパク質を介して共役している GIRK チャネルは、基本的には次のようなプロセスを経て活性化される。まず、G_{i/o}PCR の活性化が G タンパク質を α サブユニット (G_α) と β, γ サブユニット (G_{βγ}) に解離させる。ついで、解離した G_{βγ} が GIRK チャネルの C 末端ドメインと N 末端ドメインに結合して GIRK チャネルを活性化する。²¹⁾ これらのプロセスは、細胞内の regulator of G protein signaling (RGS) を始めとして様々な要因により修飾されることも知られている。²²⁻²⁴⁾

1-3. GIRK チャネルの分布

脳内に分布している GIRK チャネルは、主に GIRK1-GIRK3 のサブユニットで、ごく一部では GIRK4 サブユニットも含んで構成されている。これらの GIRK チャネルは脳内に広く分布し、中でも、嗅球、海馬、大脳皮質、視床、小脳に高いレベルで発現している。^{25,26)} 排尿反射関連の領域の中では、大脳皮質のほかに、パーリントン核、中脳水道中心灰白質、青斑核、縫線核、視床、視床下部、視索前野などに発現が認められている。各サブユニットの分布はよく似ているが、視床、脳幹、中脳及び小脳ではサブタ



山本 巖

榊ファーマダイワ。博士 (薬学)。1979 年熊本生まれ。2002 年熊本大学薬学部卒業、2007 年熊本大学大学院薬学教育部博士課程修了。同年より榊ファーマダイワにて薬剤師として勤務。基礎と臨床の融合を図り、薬局から情報発信できる薬剤師を目指している。モットーは“おもてなしの心”で患者さんに接すること。専門は精神神経薬理。

イプ間で違いがみられる。成熟ラットにおいて、GIRK3 がほとんどの脳領域に発現しているのに対して、視索上核、黒質網様部、下オリーブ核、小脳プルキンエ細胞では GIRK1 と GIRK2 のいずれも発現がみられていない。また、縫線核においても GIRK1 の発現が極めて低く、GIRK2 も発現していない。弧束核では、GIRK1 の発現がみられていない。GIRK2 は発現部位が少ないが、黒質緻密層と腹側被蓋野では発現レベルが高く、特徴的である。GIRK4 は、大脳皮質 VIb, VII 層、前障、淡蒼球、視床下部腹内側核、視床傍核、室傍核、内側オリーブ核、前庭神経核など限局された脳領域にのみ発現している。²⁷⁾

細胞レベルでみると、主に細胞体、樹状突起及びスパインに発現している。海馬 CA1 と脊髄後角においては、GIRK1 と GIRK2 は主にシナプス外あるいはシナプス周囲に分布しているとされる。GIRK2 欠損マウスを用いた電気生理実験から、少なくとも海馬 CA1 と CA3 においては、GIRK2 チャネルのシナプス前抑制への関与は否定的である。²⁸⁾ しかし、免疫組織学的研究において、大脳皮質第 IV 層における視床-皮質路の軸索終末と海馬網状分子層の軸索終末に GIRK1 サブユニットの発現が観察されている。²⁹⁾ また、CA3 の透明層において錐体細胞とシナプスする GABA 作動性介在ニューロンの軸索終末に GIRK3 が発現することも免疫組織化学及び電子顕微鏡レベルで観察されている。³⁰⁾

2. 脳梗塞後の排尿障害

膀胱や尿道などの下部尿路の機能は、生成された尿を膀胱内に蓄積する蓄尿系と膀胱内の尿量が一定のレベルを超えたときに尿を排泄する排尿系の 2 つの系の機能からなる。この蓄尿系と排尿系の制御は、中枢及び末梢の神経系の膀胱と尿道に対する協調的コントロールによってなされている。その制御に係わる中枢には、前頭皮質、^{31,32)} 帯状回、³³⁻³⁵⁾ 中脳水道中心灰白質、³⁶⁻³⁸⁾ バーリントン核、^{39,40)} 青斑核、^{31,32,41)} 縫線核、^{31,32)} 腰仙髄の交感、^{31,32)} 副交感神経核、^{31,32)} 及びオヌフ核^{31,32)} などがある。この中で、排尿反射の中心は、中脳水道中心灰白質とバーリントン核にあり、脳幹より上位の大脳皮質、視床下部、視索前野及び基底核などは、全体としてバーリントン核を抑制的にコントロールしていると考え

られている。

脳梗塞により脳幹より上位の中枢が障害されると、バーリントン核に対する抑制が利かなくなる。すなわち、上位中枢の脱抑制により頻尿などの過活動膀胱を生じると考えられている。⁴²⁾ 一方、上行及び下行線維が密集している内包前脚が障害されると排尿困難を生じることが知られている。⁴³⁾ Gelber らは、51 例の半球性脳梗塞患者について検討し、脳梗塞後の排尿障害の発生には、脳梗塞領域の大きさが関係しており、梗塞領域が右半球か左半球かはあまり関係ないと報告している。⁴³⁾ また、前頭葉や前頭頭頂葉の障害は関与するが、後頭葉のみの障害では排尿障害が出現しないことも報告している。⁴³⁾ しかし、これらの機序の詳細はほとんど不明である。

3. 脳梗塞モデル動物を用いた排尿機能の検討

脳梗塞の実験動物モデルとして、近年、中大脳動脈起始部を塞栓することによって、手術侵襲の少ない脳梗塞モデルが作製された。^{44,45)} このモデルは、術後長期の生存が可能で、ほぼ一定した脳梗塞領域と神経症状が得られ、神経科学分野では脳血管障害の病態モデルとして確立されている。临床上、最も多い脳疾患は脳血管障害であり、その 80% 以上が脳梗塞である。Bories らは、脳梗塞発作症例の CT による梗塞部位診断を行ったところ、86% が中大脳動脈領域単独であったと述べている。⁴⁶⁾ したがって、このモデルを用いて排尿機能障害を評価することは、ヒトでの脳梗塞後排尿障害の病態解明に有用であると考えられる。このようなことから、中大脳動脈閉塞による脳梗塞モデルラットを用いた排尿障害の検討が行われるようになった。

ところで、排尿機能の臨床診断や基礎研究には、膀胱内圧測定法（シストメトリー）がよく用いられている。シストメトリーは、膀胱内に生理食塩水又は空気を持続的に注入し、その注入量と膀胱内圧との関係を記録する。この方法を用いることにより、膀胱、尿道及び排尿反射中枢も含めた膀胱機能を総合的に観察することが可能であり、無麻酔下に行える利点がある。脳梗塞モデルラットに対して、このシストメトリーを用いたこれまでの検討では、脳梗塞後に過活動膀胱を生じることが報告されている。⁴⁷⁻⁴⁹⁾ しかし、これらの報告においては、臨床においてヒトの脳梗塞後排尿障害として起こる排尿困難に関しては全く評価されていない。このため、中

大脳動脈閉塞モデルが、臨床の病態を反映した脳梗塞後排尿障害モデルとして適しているか、またいかなるパラメーターが排尿困難のパラメーターになり得るかは不明である。そこでわれわれは、中大脳動脈閉塞モデルラットを用いて、脳梗塞後の排尿機能の変化を詳細に解析した。従来のシストメトリーによる報告では、脳梗塞後の排尿機能を膀胱容量（排尿量と残尿量の和）、最大膀胱内圧（排尿時膀胱内圧の最大値）及び排尿閾値（排尿を開始する膀胱内圧）の3つのパラメーターにより評価している。われわれはこれに加えて、排尿潜時（生理食塩水注入開始から排尿閾値に到達するまでの時間）、尿流率（単位時間あたりに尿道を通して排出される尿量）、及び尿道抵抗（最大膀胱内圧を尿流率で除したもの）の3つのパラメーターを計測し、合計6つのパラメーターを用いて脳梗塞24時間後の排尿機能の評価した。その結果、脳梗塞後に膀胱容量、排尿閾値、及び排尿潜時の有意な減少がみられたことから、既報と同様に過活動膀胱の状態にあると考えられた。さらに、尿道抵抗が有意に増加し尿流率が有意に減少したことから、排尿困難も同時に生じていることが新たにわかった。⁸⁾

4. 中枢性鎮咳薬の脳梗塞後排尿障害に対する改善作用

最近、脳梗塞モデルラットの排尿障害に対する様々な薬物の効果が検討されている。脳梗塞前あるいは脳梗塞直後に投与すると、MK-801 (*N*-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体拮抗薬)、⁴⁹⁾ スルピリド (*D*₂ ドパミン受容体拮抗薬)、⁵⁰⁾ ムシモール (*GABA*_A 受容体作動薬)、バクロフェン (*GABA*_B 受容体作動薬)、⁵¹⁾ L-NAME (NO 合成阻害剤)⁵²⁾ 及び NS-398 (シクロオキシゲナーゼ-2 阻害剤)⁵³⁾ は、脳梗塞直後の過活動膀胱を改善したと報告されている。また、脳梗塞24時間後以降においても、ニフェジピン (*Ca*²⁺ チャンネル拮抗薬)、⁵⁴⁾ KRN2391 (ATP 依存性 *K*⁺ チャンネル開口薬)⁵⁵⁾ 及びトラマドール (非麻薬性鎮痛薬)⁵⁶⁾ が、過活動膀胱を改善すると報告されている。しかし、これらの報告では排尿困難について検討されておらず、脳梗塞後の排尿困難を改善するという薬物の報告は皆無と言ってよい。

われわれはこれまでに、非麻薬性中枢性鎮咳薬であるデキストロメトルファン (DM) が、麻酔下の正常ラットにおいて排尿潜時を延長し、排尿閾値を

上昇させることを見出していた。そこで、まず、DM が脳梗塞により短くなった排尿潜時や上昇した排尿閾値を低下させるのか否かについて調べた。その結果、DM は、Fig. 1 に示すように、脳梗塞による排尿閾値の低下に対しては有意な改善を示さなかったが、過活動膀胱の1つの指標とみなされる排尿潜時の短縮を有意に改善した。さらに、膀胱容量の減少に対しても改善作用を示した。しかしながら、脳梗塞に伴う尿流率の低下や尿道抵抗の上昇など排尿困難の指標に対しては改善作用を示さず、むしろ憎悪させる傾向を示した (Fig. 2)。⁸⁾ このDM の作用の発現潜時が短いこと、また、上述したように下部尿路の機能は神経系を介して調節されているこ

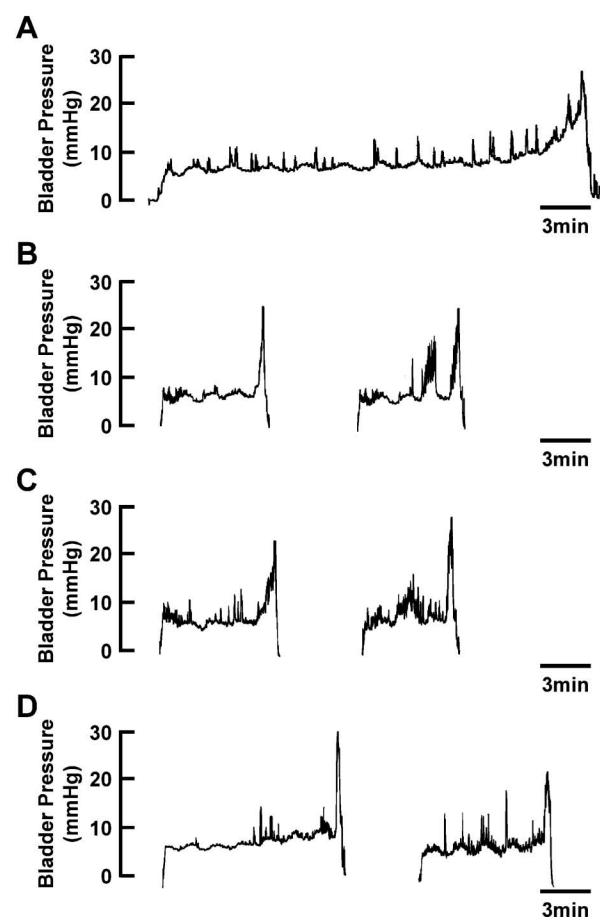


Fig. 1. Effects of Dextromethorphan on Cystometrograms Recorded at 24 h after Middle Cerebral Artery Occlusion in Conscious Rat

A: Typical cystometrograms recorded before middle cerebral artery occlusion. B: Typical cystometrograms at 24 h after middle cerebral artery occlusion. C: Typical cystometrograms at 10 and 21 min after saline administration under middle cerebral artery occlusion. D: Typical cystometrograms at 14 and 28 min after dextromethorphan (20 mg/kg, i.v.) administration under middle cerebral artery occlusion. All recordings were taken from the same rat. Bar: 3 min. Data were cited from Ref. 8) under permission of NRC Research Press.

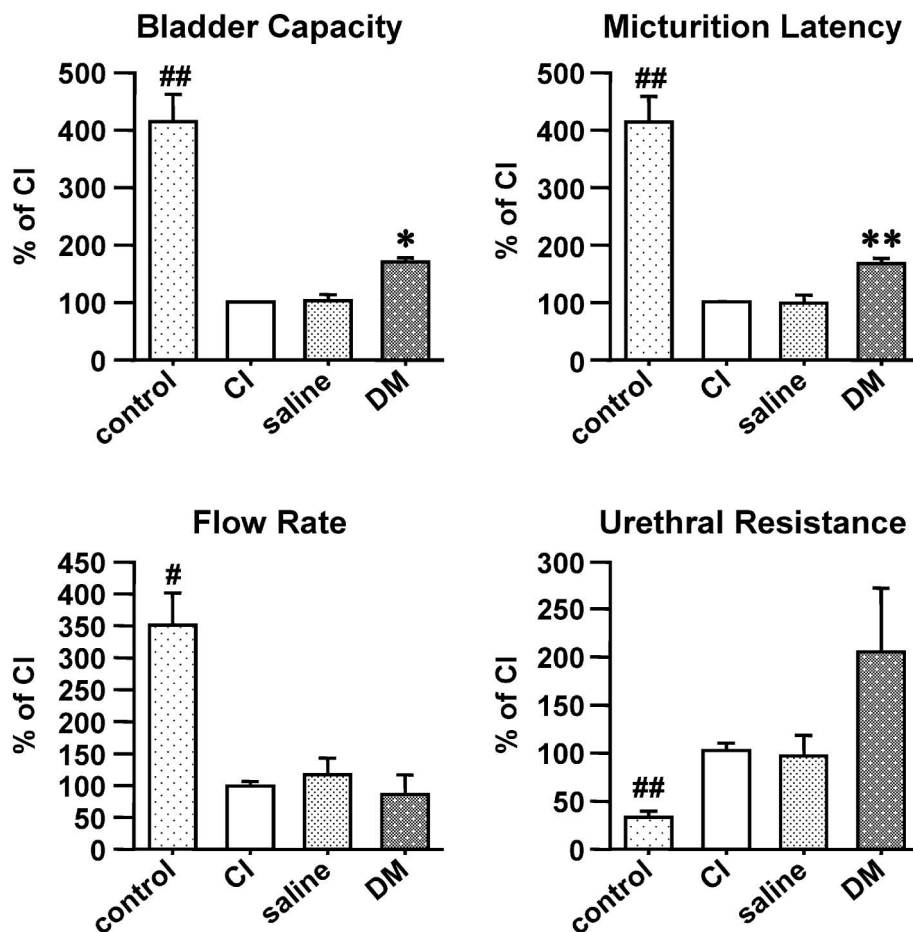


Fig. 2. Effects of Dextromethorphan on Cystometric Parameters at 24 h after Middle Cerebral Artery Occlusion in Conscious Rats
 Each parameter was normalized to the CI recorded after middle cerebral artery occlusion. Results were expressed as mean \pm S.E.M ($n=4$). CI, cerebral infarction; DM, dextromethorphan. ## $p<0.01$, # $p<0.05$ vs. CI, ** $p<0.01$, * $p<0.05$ vs. saline. Data were cited from Ref. 8) under permission of NRC Research Press.

と、を勘案すると、この DM の作用は神経系に対する作用を介して発現している可能性が考えられる。DM の神経に対する作用として、われわれは、DM が脳単一ニューロンにおいてグリシン⁵⁷⁾及び 5-HT_{1A} 受容体⁷⁾の活性化電流をそれぞれ 3.3×10^{-6} M 及び 1.43×10^{-5} M の IC₅₀ で抑制することを明らかにしている。N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体活性化電流に対しても抑制作用を示し、その IC₅₀ 値は 0.55×10^{-6} M である。⁵⁸⁾ NMDA 受容体の非競合的ブロッカーの MK-801 は脳梗塞直後の排尿潜時の短縮や膀胱容量の低下を改善するが、⁵⁰⁾ 脳梗塞 24 時間後にはこの効果を示さないこと、⁵⁹⁾ また、尿道抵抗を増加させることが知られている。⁶⁰⁾ これらの知見と上述した考えから、DM の排尿障害に対する作用の中で、過活動膀胱に対する作用は、5-HT_{1A} 受容体活性化電流に対する作用 (GIRK チャンネル活性化電流抑制作用) あるいはグリシン誘発

電流に対する作用を介して発現し、尿道抵抗に対する上昇作用は NMDA 受容体に対する作用を介して発現していることが考えられた。そこで、グリシン受容体ブロッカーのストリキニーネの作用を調べた。その結果、脳梗塞に伴う排尿障害の検討したすべてのパラメーターに対して作用を示さなかった。この結果を得て、次の作業仮説を立てた。より強い GIRK チャンネル活性化電流抑制作用を持ち、かつ、NMDA 受容体ブロック作用を有していない薬物があるならば、脳梗塞に伴う過活動膀胱を強く改善し、排尿困難に対して少なくとも憎悪しないリード化合物が発見できるかもしれないという仮説である。

果たして検討した鎮咳薬の中で最も強力な GIRK チャンネル活性化電流抑制作用を有していたのはクロペラスチン (CP) であった。そこで、CP が NMDA 受容体活性化電流とグリシン受容体活性化電流に対して作用を持つのか否かについて、脳単一ニューロ

ンを用いてパッチクランプ法で調べた。その結果、CPには両受容体の活性化電流に対して抑制作用を示さないことがわかった。そこで次に、脳梗塞に伴う排尿障害に対するCPの作用を調べたところ、予想は的中し、CPは排尿潜時の短縮や膀胱容量の減少という過活動膀胱の症状を強く改善し、かつ尿流率の低下や尿道抵抗の増加という排尿困難のいずれのパラメーターに対しても強い改善作用を示した (Fig. 3).⁸⁾ また、DMでは認められた残尿がCPでは認められなかった。⁸⁾ 上記の知見は3つの意味でインパクトを持つ。1つは、脳梗塞24時間後に於いて過活動膀胱と排尿困難という2つのパラメーターともに強く改善するという理想的な作用が発見されたことである。2つ目は、この作用が臨床に用いられているCPの鎮咳薬用量であられたことで

ある。これらを踏まえると、CPは新規排尿障害治療薬のリード化合物になり得るだけでなく、CP自体が脳梗塞に伴う排尿障害に臨床応用できる可能性を有している。最後のインパクトは、GIRKチャンネルが新規排尿障害治療薬の開発のための標的分子になり得る可能性を持つということである。この点については、後でさらに論述する。

CPとDMの尿道抵抗に対する作用の違いは、これまでに述べてきた作用からDMのNMDA受容体抑制作用に基づく可能性が考えられる。蓄尿期において、仙髄前角のオヌフ核から起こる体性神経は、外尿道括約筋を収縮させることによって尿の排出を抑制している。排出期においては、橋排尿中枢(バーリントン核)の興奮が副交感神経を興奮させ、交感神経を抑制することで膀胱を収縮させると同時

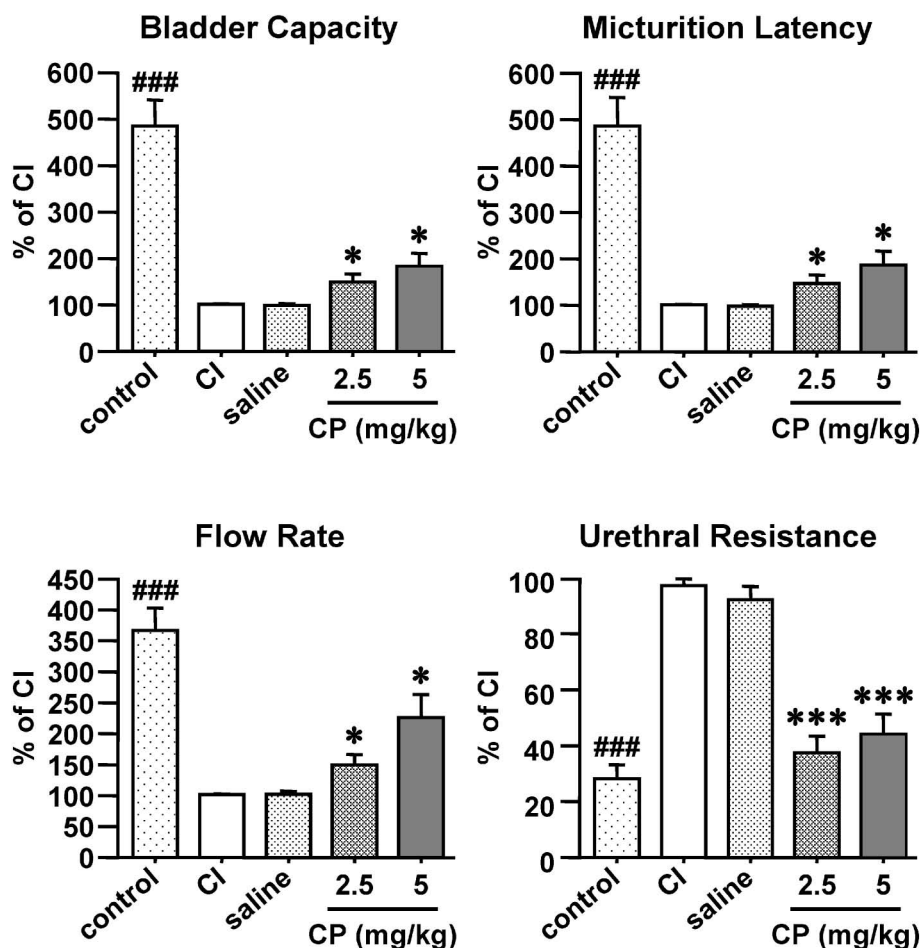


Fig. 3. Effects of Cloperastine (2.5, 5 mg/kg) on Cystometric Parameters at 24 h after Middle Cerebral Artery Occlusion in Conscious Rats

Each parameter was normalized to the CI recorded after middle cerebral artery occlusion. Results were expressed as mean \pm S.E.M. (control, CI and saline: $n=12$, 2.5 mg/kg: $n=5$, 5 mg/kg: $n=7$). CI, cerebral infarction; CP, cloperastine. *** $p < 0.005$ vs. CI, ** $p < 0.01$ vs. CI, * $p < 0.05$ vs. saline. Data were cited from Ref. 8) under permission of NRC Research Press.

に、仙髄背側交連核の介在ニューロンを興奮させ、オヌフ核の体性神経を抑制する。最近、仙髄背側交連核において検討したすべてのニューロンが NMDA により電流を惹起したという報告がなされた。⁶¹⁾ また、ウレタン麻酔下の正常及び脳梗塞ラット、無麻酔下除脳ラットにおいて、MK-801 が残尿を生じること報告されている。^{59,60,62)} したがって、DM による尿道抵抗の増加は、背側交連核の介在ニューロンにおける NMDA 受容体のブロックを介してオヌフ核への抑制がブロックされ、それにより排尿時の外尿道括約筋の弛緩が抑制された可能性が考えられる。

5. 新規排尿障害治療薬の標的としての GIRK チャンネルの可能性

CP の排尿障害改善作用のメカニズムについては、現時点では不明である。しかし、以下のような考察から、CP のこの作用は GIRK チャンネル抑制作用による可能性が十分考えられる。

上述したように、CP の作用発現までの潜時が短いこと、下部尿路の機能は神経系により制御されていることを勘案すると、CP の作用は神経系に対する作用を介して発現している可能性が高い。⁶³⁾ 神経に対する作用の中で、CP は GIRK チャンネル活性化電流に対する作用に比べて、NMDA やグリシン受容体の活性化電流に対してはほとんど作用を示さない。他のチャンネル活性化電流、例えば、電位依存性 Na⁺ 電流、A 型 K⁺ 電流、遅延整流性 K⁺ 電流等に対する作用をパッチクランプ法で調べたところ、これらに対する作用も弱かった。したがって、これまで検討した中では、CP は GIRK チャンネル活性化電流に対して一定の選択的な抑制作用を持つと言える。では、この作用はいかにして排尿障害の改善をもたらしているのだろうか。

縫線核には 5-HT 含有神経が存在し、その神経の軸策は、蓄尿反射に係わる腰仙髄の交感神経核、副交感神経核及びオヌフ核に下行性の線維を送っており、膀胱からの求心性経路の抑制、交感神経の興奮、副交感神経の抑制、体性神経の興奮を介して蓄尿反射を亢進することが報告されている。^{31,64,65)} また、膀胱からの求心性神経終末や仙髄副交感神経核を含む脊髄後角に、5-HT_{1A} 受容体が多数局在することが知られており、⁶⁶⁾ これらの領域の 5-HT_{1A} 受容体の活性化が排尿反射を抑制することも報告され

ている。^{67,68)} ところで、縫線核の 5-HT 含有神経自体にも GIRK チャンネルと共役した 5-HT_{1A} 受容体がオートレセプターとして局在していることが知られている。われわれは、CP と同様に GIRK チャンネル活性化電流を抑制する DM は縫線核ニューロンを興奮させるという知見も得ている。したがって、生体内に投与された CP は縫線核の 5-HT 含有ニューロンを興奮させ、そのニューロンからの 5-HT の遊離を増加させているはずである。事実、弧束核を含む脳組織において、DM が 5-HT の遊離を増加させるということも報告されている。⁶⁹⁾ これらを総合すると、CP は、少なくとも一部、GIRK チャンネル活性化電流を抑制することにより脳内、特に脊髄レベルの 5-HT レベルを増加させ、その 5-HT が蓄尿反射に関与するニューロンの活動に影響を与えることにより過活動膀胱に対する改善作用を発現していることが考えられる。上記に関連して、われわれは、最近、セロトニン及びノルアドレナリン再取込み阻害薬のアミトリプチリン、ノルアドレナリン再取込み阻害作用が強いマプロチリン、選択的セロトニン再取込み阻害薬 (SSRI) のフルボキサミン及び SSRI で弱い GIRK チャンネル抑制作用を持つフルオキセチンの脳梗塞に伴う排尿障害に対する作用を検討した。その結果、弱いながら GIRK チャンネル阻害作用を持つフルオキセチンが過活動膀胱の症状を改善し、排尿困難の症状に対しても改善の傾向を示した。これらの知見も上記の考えを支持していると言えよう。

一方、排尿困難の改善に関しては、5-HT_{2C} や 5-HT₃ 受容体が外尿道括約筋に投射する遠心性神経の起始核である仙髄オヌフ核に局在し、^{70,71)} 排尿を促進することから、CP の投与により増加した 5-HT がこれらの受容体を介して、排尿困難の改善に寄与しているのかもしれない。⁷²⁾

上述したように、GIRK チャンネルは様々な受容体と共役している。しかしながら、それらの受容体と共役している GIRK チャンネルのサブユニット構成についてまだ十分解明されていない。われわれは、これまでに電気生理学的検討から、CP が 5-HT_{1A} 受容体、 α_2 アドレナリン受容体及び GABA_B 受容体を介する GIRK チャンネル電流をほぼ同じ濃度で抑制することを明らかにしている。この事実は、CP が様々な受容体と共役している GIRK チャンネル

を抑制し、CPの排尿障害改善作用は、GIRKチャンネルに共役する多数の受容体を介した複合的な作用としてあらわれている可能性を考えさせる。これに関連して、橋排尿中枢であるパーリントン核は、GABA含有神経、ドパミン含有神経、エンケファリン含有神経などの投射を受け、これらの神経はパーリントン核に対して抑制的に作用している。^{31,64} このGABA_B、D₂ドパミン及び μ -オピオイド受容体のいずれもGIRKチャンネルと共役している。さらに、GABA_Bアゴニストのバクロフェンを脳梗塞ラットの脳室内に投与すると、用量依存的に膀胱容量が増加したとの報告がある。⁵¹ したがって、CPの過活動膀胱に対する改善作用には、GIRKチャンネル抑制によるGABA、ドパミン及びエンケファリンの遊離の増加を介した、パーリントン核ニューロンの抑制も、一部、排尿障害の改善に寄与しているのかもしれない。これらの可能性については、今後さらに検討を加えることが必要である。

おわりに

一口に排尿障害と言っても、様々な障害がある。頻尿などの過活動膀胱の治療薬としては、抗コリン薬が用いられ、一定の効果を上げている。しかし、副作用の克服という大きな課題も残されている。前立腺肥大などに伴う排尿（排出）困難に対しては、現在は α_1 受容体ブロッカーが用いられている。しかし、過活動膀胱と排尿困難が同時にあらわれる脳梗塞患者の排尿障害に対する治療薬は皆無に等しい状況である。このような中で、われわれは鎮咳薬の研究から派生して、非麻薬性鎮咳薬のCPが脳梗塞に伴う過活動膀胱の症状と排尿困難の症状をともに強く改善するという知見を得た。しかも、この作用が鎮咳有効量で、かつ脳梗塞24時間においても強い効果を発揮したことは注目に値しよう。上述したように、このCPの興味深い作用のメカニズムは解明されたわけではない。しかし、CPが比較的強いGIRKチャンネル活性化電流抑制作用を持ち、この作用が排尿障害の改善作用に係わっている可能性は高い。本研究がさらに進展することによって、GIRKチャンネルが排尿障害の新規治療薬を開発のための新たな標的分子になり得る可能性は十分考えられる。

本研究は、熊本大学実験動物委員会の承認を受け、動物実験に関する日本薬理学会指針を遵守し、行われた。

REFERENCES

- 1) Homma Y., Kakizaki H., Gotoh M., Takei M., Yamanishi T., Hayashi K., *NBS*, **14**, 266–277 (2003).
- 2) Brocklehurst J. C., Andrews K., Richards B., Laycock P. J., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **33**, 540–542 (1985).
- 3) Wade D. T., Wood V. A., Hewer R. L., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **48**, 7–13 (1985).
- 4) Borrie M. J., Campbell A. J., Caradoc-Davies T. H., Spears G. F., *Age Ageing*, **15**, 177–181 (1986).
- 5) Benbow S., Sangster G., Barer D., *Lancet*, **338**, 1602–1603 (1991).
- 6) Nakayama H., Jorgensen H. S., Pedersen P. M., Raaschou H. O., Olsen T. S., *Stroke*, **28**, 58–62 (1997).
- 7) Ishibashi H., Kuwano K., Takahama K., *Neuropharmacology*, **39**, 2302–2308 (2000).
- 8) Yamamoto G., Soeda F., Shirasaki T., Takahama K., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **87**, 893–899 (2009).
- 9) Nishida M., MacKinnon R., *Cell*, **111**, 957–965 (2002).
- 10) North R. A., *Br. J. Pharmacol.*, **98**, 13–28 (1989).
- 11) Innis R. B., Aghajanian G. K., *Brain Res.*, **411**, 139–143 (1987).
- 12) Lacey M. G., Mercuri N. B., North R. A., *J. Physiol.*, **401**, 437–453 (1988).
- 13) Williams J. T., Colmers W. F., Pan Z. Z., *J. Neurosci.*, **8**, 3499–3506 (1988).
- 14) Aghajanian G. K., Wang Y. Y., *Brain Res.*, **371**, 390–394 (1986).
- 15) Saugstad J. A., Segerson T. P., Westbrook G. L., *J. Neurosci.*, **16**, 5979–5985 (1996).
- 16) Ikeda K., Kobayashi T., Ichikawa T., Usui H., Kumanishi T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **208**, 302–308 (1995).
- 17) Ikeda K., Kobayashi T., Ichikawa T., Usui H., Abe S., Kumanishi T., *Ann. NY Acad. Sci.*, **801**, 95–109 (1996).
- 18) Ikeda K., Kobayashi K., Kobayashi T., Ichikawa T., Kumanishi T., Kishida H., Yano R., Manabe T., *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **45**, 117–126 (1997).

- 19) Henry D. J., Chavkin C., *Neurosci. Lett.*, **186**, 91–94 (1995).
- 20) Pfaff T., Karschin A., *Neuroreport*, **8**, 2455–2460 (1997).
- 21) Ivanina T., Rishal I., Varon D., Mullner C., Frohnwieser-Steinecke B., Schreibmayer W., Dessauer C. W., Dascal N., *J. Biol. Chem.*, **278**, 29174–29183 (2003).
- 22) Doupnik C. A., Davidson N., Lester H. A., Kofuji P., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 10461–10466 (1997).
- 23) Kooroor A., Lester H. A., *Neuron*, **33**, 6–8 (2002).
- 24) Takahama K., Shirasaki T., Fumio S., Yamamoto G., *Nou 21*, **9**, 90–96 (2006).
- 25) Karschin C., Dissmann E., Stuhmer W., Karschin A., *J. Neurosci.*, **16**, 3559–3570 (1996).
- 26) Chen S. C., Ehrhard P., Goldowitz D., Smeyne R. J., *Brain Res.*, **778**, 251–264 (1997).
- 27) Wickman K., Karschin C., Karschin A., Picciotto M. R., Clapham D. E., *J. Neurosci.*, **20**, 5608–5615 (2000).
- 28) Luscher C., Jan L. Y., Stoffel M., Malenka R. C., Nicoll R. A., *Neuron*, **19**, 687–695 (1997).
- 29) Ponce A., Bueno E., Kentros C., Vega-Saenz de Miera E., Chow A., Hillman D., Chen S., Zhu L., Wu M. B., Wu X., Rudy B., Thornhill W. B., *J. Neurosci.*, **16**, 1990–2001 (1996).
- 30) Grosse G., Eulitz D., Thiele T., Pahner I., Schroter S., Takamori S., Grosse J., Wickman K., Tapp R., Veh R. W., Ottersen O. P., Ahnert-Hilger G., *Mol. Cell Neurosci.*, **24**, 709–724 (2003).
- 31) Chancellor M. B., Yoshimura N., “Campbell’s Urology,” 8th ed., Vol. 2, Saunders, Philadelphia, 2002, pp. 831–886.
- 32) de Groat W. C., Araki I., Vizzard M. A., Yoshiyama M., Yoshimura N., Sugaya K., Tai C., Roppolo J. R., *Behav. Brain Res.*, **92**, 127–140 (1998).
- 33) Blok B. F., *Urology*, **59**, 13–17 (2002).
- 34) Blok B. F., Sturms L. M., Holstege G., *Brain*, **121**, 2033–2042 (1998).
- 35) Blok B. F., Willemsen A. T., Holstege G., *Brain*, **120**, 111–121 (1997).
- 36) Athwal B. S., Berkley K. J., Hussain I., Brennan A., Craggs M., Sakakibara R., Frackowiak R.S., Fowler C. J., *Brain*, **124**, 369–377 (2001).
- 37) Taniguchi N., Miyata M., Yachiku S., Kaneko S., Yamaguchi S., Numata A., *J. Urol.*, **168**, 1626–1631 (2002).
- 38) Duong M., Downie J. W., Du H. J., *Brain Res.*, **819**, 108–119 (1999).
- 39) Barrington F. J. F., *Brain*, **44**, 22–53 (1921).
- 40) Barrington F. J. F., *Q. J. Exp. Physiol.*, **15**, 81–102 (1925).
- 41) Osumi Y., Oishi R., Fujiwara H., Takaori S., *Brain Res.*, **86**, 419–427 (1975).
- 42) de Groat W. C., Booth A. M., Yoshimura N., “Nervous Control of the Urogenital System: Autonomic Nervous System, Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease,” Vol. 3, ed. by Maggi C. A., Harwood Academic Publishers, London, 1993, pp. 227–290.
- 43) Gelber D. A., Good D. C., Laven L. J., Verhulst S. J., *Stroke*, **24**, 378–382 (1993).
- 44) Koizumi J., Yoshida Y., Nakazawa T., Ooneda G., *Jpn. J. Stroke*, **8**, 1–8 (1986).
- 45) Longa E. Z., Weinstein P. R., Carlson S., Cummins R., *Stroke*, **20**, 84–91 (1989).
- 46) Bories J., Derhy S., Chiras J., *Neuroradiology*, **27**, 468–483 (1985).
- 47) Yokoyama O., Ishiura Y., Ohkawa M., Kato N., Morikawa K., *J. Urol.*, **153**, 334 (1995).
- 48) Ishiura Y., *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, **87**, 1221–1230 (1996).
- 49) Yokoyama O., Komatsu K., Ishiura Y., Nakamura Y., Morikawa K., Namiki M., *J. Urol.*, **159**, 577–580 (1998).
- 50) Yokoyama O., Yoshiyama M., Namiki M., de Groat W. C., *Am. J. Physiol.*, **276**, R935–942 (1999).
- 51) Kanie S., Yokoyama O., Komatsu K., Kodama K., Yotsuyanagi S., Niikura S., Nagasaka Y., Miyamoto K. I., Namiki M., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **279**, R1230–1238 (2000).
- 52) Kodama K., Yokoyama O., Komatsu K., Yotsuyanagi S., Niikura S., Namiki M., *J. Urol.*, **167**, 391–396 (2002).
- 53) Yotsuyanagi S., Yokoyama O., Komatsu K., Kodama K., Nagasaka Y., Namiki M., *J. Urol.*, **174**, 365–369 (2005).
- 54) Nakamura Y., Yokoyama O., Komatsu K.,

- Mita E., Namiki M., Kontani H., *J. Urol.*, **162**, 1502–1507 (1999).
- 55) Nakamura Y., Kontani H., Tanaka T., Komatsu K., Namiki M., Yokoyama O., *J. Urol.*, **168**, 2275–2279 (2002).
- 56) Pehrson R., Stenman E., Andersson K. E., *Eur. Urol.*, **44**, 495–499 (2003).
- 57) Takahama K., Fukushima H., Isohama Y., Kai H., Miyata T., *Br. J. Pharmacol.*, **120**, 690–694 (1997).
- 58) Netzer R., Pflimlin P., Trube G., *Eur. J. Pharmacol.*, **238**, 209–216 (1993).
- 59) Yokoyama O., Ishiura Y., Komatsu K., Mita E., Nakamura Y., Kunimi K., Morikawa K., Namiki M., *J. Urol.*, **159**, 571–576 (1998).
- 60) Yoshiyama M., Roppolo J. R., de Groat W. C., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **265**, 844–850 (1993).
- 61) Xu T. L., Li J. S., Akaike N., *Neuropharmacology*, **38**, 659–670 (1999).
- 62) Yokoyama O., Yoshiyama M., Namiki M., de Groat W. C., *Exp. Neurol.*, **169**, 148–155 (2001).
- 63) Takahama K., “Cough: Causes, Mechanisms and Therapy, Mechanisms of actions of centrally acting antitussives—electrophysiological and neurochemical analysis,” eds. by Chung K. F., Widdicombe J. G., Boushey H. A., Blackwell Publishing, Oxford, 2003, pp. 225–236.
- 64) de Groat W. C., Yoshimura N., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **41**, 691–721 (2001).
- 65) de Groat W. C., *Urology*, **59**, 30–36 (2002).
- 66) Thor K. B., Nickolaus S., Helke C. J., *Neuroscience*, **55**, 235–252 (1993).
- 67) Lecci A., Giuliani S., Santicoli P., Maggi C. A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **262**, 181–189 (1992).
- 68) Thor K. B., Katofiasc M. A., Danuser H., Springer J., Schaus J. M., *Brain Res.*, **946**, 290–297 (2002).
- 69) Kamei J., Mori T., Igarashi H., and Kasuya Y., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **76**, 371–374 (1992).
- 70) Monroe P. J., Smith D. J., *J. Neurochem.*, **41**, 349–355 (1983).
- 71) Helton L. A., Thor K. B., Baez M., *Neuroreport*, **5**, 2617–2620 (1994).
- 72) de Groat W. C., *Urology*, **59** (5 Suppl. 1), 30–36 (2002).