

氏名・(本籍)	林 田 英 資 (兵庫県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 (論) 第203号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成9年3月24日
学位論文題目	Neurogenic nitric oxide mediates relaxation of canine corpus cavernosum . (イヌ陰茎海綿体は神経由来の一酸化窒素を介して弛緩する)

審査委員	主査 教授	前 田 敏 博
	副査 教授	戸 田 昇
	副査 教授	友 吉 唯 夫

## 論文内容の要旨

### 【目的】

近年、陰茎勃起を引き起こす陰茎海綿体の機能調節に、非アドレナリン性、非コリン性神経が深く関与していると考えられている。本研究は、摘出イヌ陰茎海綿体の支配神経に電気刺激およびニコチンによる化学的刺激を加えたときに得られる弛緩反応の機序を薬理的に解析し、勃起に関与する神経の特性を明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

雄成犬の陰茎より海綿体を摘出し、白膜を除去して条片標本(約1×2×10ミリ)を作製した。標本は、37℃にて95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>の混合ガスを通気した栄養液中に懸垂し、経壁電気刺激あるいはニコチン適用によって引き起こされる等尺性張力変化を記録した。またニコチンを海綿体組織に添加し、標本組織中のサイクリック GMP 量をラジオ免疫法にて測定した。さらに、一酸化窒素合成酵素(NOS)および血管作動性腸管ペプチド(VIP)抗体を用いて免疫組織学的染色をおこなった。

### 【結果】

フェニレフリンにて軽度収縮させた海綿体標本に、経壁電気刺激ないしニコチンを適用すると弛緩反応が観察された。同弛緩は、チモロール、アトロピン処置の影響を受けなかった。電気刺激による反応は、テトロドトキシンで、ニコチンによる反応はヘキサメソニウム処置により消失した。一酸化窒素合成酵素阻害薬であるL-ニトロアルギニン(L-NA)処置は光学異性体選択的に同弛緩を消失し、この抑制は、L-アルギニンの添加により拮抗された。外部から適用したNOは標本を弛緩し、同弛緩はL-NA処置では影響を受けなかった。電気刺激ないしニコチンによる弛緩は、NOのスカベンジャーであるオキシヘモグロビン(OxyHb)処置によっても消失し、グアニル酸シクラーゼ阻害薬であるメチレンブルー(MB)で強く抑制された。VIPおよびカルシトニン関連ペプチド(CGRP)の反復適用によりこれらペプチドに反応しなくなった標本や、VIP受容体阻害薬処置標本においても同弛緩は抑制されなかった。外部より適用したVIPは標本を用量依存性に弛緩し、同弛緩は、L-NA、OxyHbないしMB処置で影響されなかった。ニコチン添加により海綿体標本内サイクリック GMP 量は有意に増加し、同増加はL-NAにより抑制された。また陰茎海綿体に、NOS陽性およびVIP陽性の神経線維の存在が免疫組織学的に確認された。

### 【考察】

陰茎海綿体において認められた電気刺激による弛緩反応はテトロドトキシン処置で、ニコチン作用はヘキサメソニウムにより消失したことから、これらの弛緩は神経刺激の結果であると考えられる。電気刺激およびニコチンによる非アドレナリン性、非コリン性の弛緩反応は、VIPないしCGRPに対する反応性を消失したのちも、また特異的VIP受容体阻害薬の処置によっても抑制されなかった。しかし、これらの弛緩はL-NAの処置で消失し、L-アルギニン添加によって回復し

た。また同弛緩は OxyHb または MB 処置によりほぼ消失した。さらに、ニコチン添加により海綿体標本中のサイクリック GMP レベルは上昇し、同上昇は L-NA 処置によって抑制された。したがって、これら神経性弛緩反応は内因性 NO およびサイクリック GMP を介する反応であると考えられる。免疫組織学的検討より、海綿体標本に NOS 陽性神経の存在が確認された。以上の結果を総合して、神経刺激により NOS が活性化され NO ないしその関連物質が遊離され、平滑筋内のグアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリック GMP 合成を促進することによって陰茎海綿体が弛緩すると結論される。他方、外部より適用した VIP は海綿体を弛緩するが、この反応は L-NA、OxyHb および MB の影響を受けなかった。したがって、海綿体には組織学的に VIP 含有神経の分布が認められるものの、VIP や CGRP が神経伝達物質の役割を果たすとは考えられない。

#### 【結 論】

イヌ陰茎海綿体の神経刺激による弛緩反応は、NOS 含有神経から神経伝達物質として遊離された NO が平滑筋のサイクリック GMP を増加することによって引き起こされると結論される。以前より注目されていた VIP 作動性神経は、海綿体平滑筋の弛緩に関与しないようである。以上より、NO 作動性神経が陰茎の勃起に重要な役割を果たしていることが強く示唆される。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、摘出イヌ陰茎海綿体の支配神経刺激によって得られる弛緩反応の機序を薬理的に解析し、勃起の機構を明らかにすることを目的とした。雄成犬の陰茎より陰茎海綿体を摘出して栄養液中に懸垂し、矩形波電流およびニコチンによる神経刺激によって引き起こされる等尺性張力変化を記録した。ニコチン添加時の組織中のサイクリック GMP 量はラジオ免疫法により測定した。また、一酸化窒素合成酵素(NOS)および血管作動性腸管ペプチド(VIP)の抗体を用いて免疫組織学的染色をおこなった。

電気刺激による弛緩反応はテトロドトキシンにより、ニコチンによる弛緩反応はヘキサメソニウムにより消失した。NOS阻害薬であるL-ニトロアルギニン(L-NA)処置によってもこれらの弛緩は消失したが、反応はL-アルギニンの添加により回復した。外部から適用したNOは標本を弛緩し、同弛緩はL-NA処置では影響を受けなかった。電気刺激ないしニコチンによる弛緩は、オキシヘモグロビンないしメチレンブルー処置によっても消失したが、VIPの脱感作操作やVIP受容体拮抗薬処置によって抑制されなかった。ニコチン添加により海綿体標本内サイクリック GMP 量は有意に増加し、この増加はL-NA 処置により消失した。また陰茎海綿体に、NOS陽性およびVIP陽性の神経線維の存在が組織学的に確認された。以上の結果より、神経刺激により NOS が活性化され、L-アルギニンより合成された NO が平滑筋内のグアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリック GMP 合成を促進することによって陰茎海綿体が弛緩すると結論される。

本研究は、イヌの陰茎勃起に神経由来の NO が極めて重要な役割を果たすことを詳細な分析によって明らかにした科学的貢献度の高いものであり、臨床的にも、勃起不全の成因や治療を考える上に重要な情報を提供したといえる。よって博士(医学)の学位を授与するに値すると結論された。