

学位論文要旨

氏名 日向 俊輔



論文題目

「Anoctamin 1 antagonism potentiates conventional tocolytic-mediated relaxation of pregnant human uterine smooth muscle
(アノクタミン1拮抗薬は、従来の子宮収縮抑制薬による妊娠ヒト子宮平滑筋弛緩作用を増強する)」

指導教授承認印

岡本浩角



論文タイトル

Anoctamin 1 antagonism potentiates conventional tocolytic-mediated relaxation of pregnant human uterine smooth muscle

(アノクタミン 1 拮抗薬は、従来の子宮収縮抑制薬による妊娠ヒト子宮平滑筋弛緩作用を増強する)

氏名 日向 俊輔

学位論文要旨

背景

切迫早産は分娩 10 件当たり 1 件の割合で発生し、米国における新生児死亡原因の第 1 位となっている。にも関わらず、現在切迫早産の治療に使用されている子宮収縮抑制薬には、48 時間以上の早産に対して有効な治療薬が存在しない。その主な理由は、母体に低血圧や頻脈などの副作用が生じ、有効な定常状態の薬物濃度を維持できないことにある。切迫早産の薬理的治療法には、このような副作用を軽減する方法が求められているが、その一つとして相乗効果のある複数の薬剤を組み合わせる方法がある。私たちはこれまでに、3 種類のアノクタミン 1 (Anoctamin 1 ; ANO1) 拮抗薬 (ベンズブロマロン

(Benzbromarone ; BB)、タンニン酸、MONNA (MN)) が、妊娠正期のヒト子宮平滑筋に対し強力な弛緩作用を持つことと、それぞれの薬理的相違について報告している¹⁾。本研究では、従来からある子宮収縮抑制薬 (L 型電位依存性カルシウムチャンネル (voltage-gated calcium channels ; VGCC) 遮断薬のニフェジピン (NIF) および $\beta 2$ アドレナリン ($\beta 2$ -adrenoreceptor ; $\beta 2$ AR) 作動薬のテルブタリン (TRB) のいずれか) と 2 種類のアノクタミン 1 拮抗薬 (BB および MN) のいずれかを、それぞれ効果発現濃度以下の用量で混合した場合、ヒト子宮筋弛緩作用を増強するかどうかを調べることを目的とした。

目的

本研究では、2種類の ANO1 拮抗薬 (BB および MN) と従来の子宮収縮抑制薬との相乗効果とそのメカニズムを検討した。評価したエンドポイントは、妊娠正期のヒト子宮筋組織の弛緩、細胞内カルシウム放出の抑制、およびヒト子宮平滑筋細胞における自発的一過性内向き電流 (spontaneous transient inward current ; STIC) 記録の減少である。

方法

ヒト子宮平滑筋組織およびヒト子宮平滑筋細胞を用いて、ANO1 拮抗薬 (BB および MN) と NIF または TRB のそれぞれ最小効果発現濃度以下の用量を異なる組み合わせで用いた妊娠ヒト子宮平滑筋切片を用いたオルガンバス試験、妊娠ヒト子宮平滑筋細胞を用いたカルシウム流出試験およびパッチクランプ電気生理学試験を行い、ANO1 拮抗薬が従来から用いられている子宮収縮抑制薬である VGCC 遮断薬や $\beta 2AR$ 作動薬の効果を増強するかどうかを検討した。また相互作用の機序を考察すべく、カルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ (calmodulin-dependent protein kinase ; CaMK) II の阻害によって、効果発現濃度以下の ANO1 拮抗薬と TRB の組み合わせによるオキシトシン誘発性ヒト子宮平滑筋収縮の抑制に変化が生じるか検討した。

結果

ANO1 拮抗薬 (BB および MN) と NIF または TRB との低用量の組み合わせにより、ヒト USM 細胞におけるオキシトシン誘発性収縮とカルシウム流出は相乗的に抑制された。また、TRB と ANO1 拮抗薬の併用により STIC の減少が認められた。さらに、CaMKII の阻害によって、TRB と BB の相乗的な弛緩作用は減弱した。

結論

効果発現濃度以下の VGCC 遮断薬と $\beta 2AR$ 作動薬に ANO1 拮抗薬を併用する

ことで、ex vivo での妊娠中期ヒト子宮平滑筋に対するオキシトシン誘発性収縮とカルシウム放出の弛緩作用が増強された。NIF と ANO1 拮抗薬の相乗効果に関しては、ANO1 を遮断することで起こる過分極によってヒト子宮平滑筋細胞における VGCC の閾値電圧への到達能力を減弱させることによると考えられる。また TRB と ANO1 拮抗薬との相乗効果に関しては、TRB が双方の重要な媒介者である CaMKII を介して、ANO1 の活性に影響を与えることが示唆された。本研究により ANO1 拮抗薬と TRB および NIF との相乗効果の機序が明らかとなったことで、切迫早産を管理するための新しい子宮収縮抑制薬の混合療法 (multimodal tocolysis) の開発につながる可能性がある。

文献

1. Hyuga S, et al. Functional comparison of anoctamin 1 antagonists on human uterine smooth muscle contractility and excitability. *J Smooth Muscle Res.* 2018; 54 :28-42.