

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09583

研究課題名(和文) 光制御可能なNOドナー「NORD-1」の難治性EDへの応用

研究課題名(英文) Application for of NORD-1, a light-controllable NO donor, to refractory ED

研究代表者

堀田 祐志 (Hotta, Yuji)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授

研究者番号：90637563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病や前立腺全摘手術後の患者では、一酸化窒素(NO)産生能が低下しているため既存の勃起不全(ED)治療薬であるホスホジエステラーゼ5阻害薬の効果が高いことが報告されている。これまでに我々は光応答性NOドナーに着目し、光照射で勃起現象を制御できないか検討を進めてきた。本研究では、神経性EDモデルと糖尿病性EDモデルを用いてNORD-1の有効性を検討した。その結果どちらのモデルにおいてもNORD-1と赤色光照射によって勃起機能が改善することを明らかにした。今回の研究成果から、難治性EDに対して光応答性NOドナーが有効である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺全摘手術後や糖尿病などで併発する勃起不全(ED)は既存の治療薬では十分な効果が得られにくい。本研究では難治性のEDモデルを用いて、赤色光で制御可能な一酸化窒素(NO)ドナー「NORD-1」の有効性を検討した。前立腺全摘手術後のEDを模倣した海綿体神経障害性EDモデルと糖尿病性EDモデルを実験に用いた。どちらのEDモデルもNORD-1を投与し赤色光を照射したところ勃起機能の改善が見られた。このことから難治性EDモデルにおいてNORD-1を用いた光照射によるED治療が可能であることが示された。本研究は光制御可能な薬剤のヒトED治療への応用を目指した基盤となる成果が得られたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that patients with diabetes mellitus or after prostatectomy have a reduced ability to produce nitric oxide (NO) in penile corpus cavernosum. So, phosphodiesterase 5 inhibitors are less effective for such patients. We have focused on light-controllable NO donors and have been investigating the possibility of controlling erectile phenomena by light irradiation. In this study, we examined the efficacy of NORD-1 using a neurogenic ED model and a diabetic ED model. The results showed that NORD-1 and red light irradiation improved erectile function in both models. The results of this study suggest that light-controllable NO donors may be effective in the treatment of refractory ED.

研究分野：泌尿器薬理学

キーワード：光応答性NOドナー 難治性ED NORD-1 赤色光 神経性ED 糖尿病性ED

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ホスホジエステラーゼ-5 (PDE-5) 阻害剤により勃起不全 (ED) の治療は画期的な進歩をとげた。PDE-5 阻害剤は cGMP の分解を阻害することで NO/cGMP シグナルを亢進するが、糖尿病や前立腺全摘手術後の患者では、NO 産生能自体が低下しているため PDE-5 阻害剤の効果が低いことが報告されている。このような状態では、NO ドナーが有効かもしれないが、頭痛や血圧低下など全身への副作用が懸念される。そこで我々は、「光応答性 NO ドナー」に着目し検討を行ってきた。光応答性 NO ドナーは光照射を利用することで、空間的 (3次元) かつ時間軸 (1次元)、つまり4次元レベルでの NO 産生の制御が可能である (図1)。我々は独自に光応答性 NO ドナーの開発をすすめてきた [1]。最初に青色光 (470-500 nm) で NO が放出される NOBL-1 の開発に成功した。摘出した大動脈および陰茎海綿体を用いた実験から、NOBL-1 と青色光照射により弛緩反応が制御可能であることを見出した [2,3]。そこで次に我々は、NOBL-1 の生体レベルで勃起制御ができるか試みた。しかし、生体レベルでの勃起の制御は困難であった。一般に波長が長いほど組織の透過性が良いため、青色光では組織透過性が低いことが要因としてあげられる。この点を解決するため、我々は、組織透過性がより高い黄緑色光 (530-590 nm) で NO を産生する「NO-Rosa」 [4,5]、最近では赤色光 (630-690 nm) に応答する「NORD-1」を新たに開発した。さらに、この NORD-1 と赤色光を使用することでラットの勃起反応の増強に成功した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、(1) 赤色光 (630-690 nm) 応答性 NO ドナー「NORD-1」の難治性 ED への治療効果と安全性について難治性 ED モデルを用いて明らかにすること、(2) ナノ化技術を応用し軟膏製剤化へと応用を進めることの2点である。

3. 研究の方法

病態モデルとしてストレプトゾトシン (STZ) により膵臓機能を低下させた糖尿病性 ED モデルと海綿体神経を損傷した神経性 ED モデルの2つのモデルを使用した。

【糖尿病性 ED モデルでの検討】

7週齢の雄性、SD ラットを sham 群 (n=9) と糖尿病性 ED 群 (n=9) に分けた。糖尿病性 ED 群のラットには STZ を 50 mg/kg を尾静脈から投与した。sham 群のラットには生理食塩水を同量尾静脈から投与した。STZ 投与後1週目で血糖値を測定し 250 mg/dl 以上を示す個体を使用した。STZ 投与から5週間後に機能評価に用いた。体重と血糖値は STZ もしくは生理食塩水前、5週目の時点でも測定した。機能評価には陰茎海綿体内圧測定法を用いた。評価時に NORD-1 を陰茎海綿体から投与し光照射により勃起機能に改善が見られるか検討した。評価の指標には陰茎海綿体内圧 (ICP) / 平均血圧 (MAP) を用いた。

【神経性 ED モデルでの検討】

8週齢の雄性、Wistar/ST ラットを用いた。海綿体神経損傷モデルでは、海綿体神経を逆作動ピンセットにより両側1分間ずつ障害を与えた。手術の4週間後に機能評価に用いた。機能評価には陰茎海綿体内圧測定法を用いた。評価時に NORD-1 を陰茎海綿体から投与し光照射の有無により勃起機能に改善が見られるか検討した。詳細なプロトコルは図1に示す。評価の指標には陰茎海綿体内圧 (ICP) / 平均血圧 (MAP) を用いた。また無処置のラットを用いて陰茎組織における NORD-1 の局在についても観察を行った。また光照射後の組織を用いて TUNEL 染色を実施してアポトーシスの評価も行った。

NORD-1 のナノ化についての検討を実施した。

4. 研究成果

【糖尿病性 ED モデルでの検討】

5週目の時点において、糖尿病性 ED 群では sham 群に比べて体重が有意に減少していた (sham 群 406 ± 24.6 g v.s. 糖尿病性 ED 群 268 ± 18.0 g, $P < 0.01$)。また5週目の時点での血糖値においても糖尿病性 ED 群で sham 群に比べて有意に高値を示した (sham 群 107 ± 7.5 mg/dL v.s. 糖尿病性 ED 群 507 ± 91.3 mg/dL, $P < 0.01$)。勃起機能評価では、NORD-1 投与前かつ光照射なしの条件では、糖尿病性 ED 群では sham 群と比べて ICP/MAP が有意に低下し糖尿病性 ED を発症が確認された ($P < 0.05$)。NORD-1 投与後かつ光照射なしの条件においても同様の結果であり、両群の ICP/MAP に変化は見られなかった。一方、NORD-1 投与後かつ光照射ありの条件においては、糖尿病性 ED 群の ICP/MAP は光照射前に比べて明らかに上昇した ($P < 0.01$)。また、海綿体神経刺激前後における全身血圧の変動を評価したところ、NORD-1 投与前かつ光照射なし、NORD-1 投与後かつ

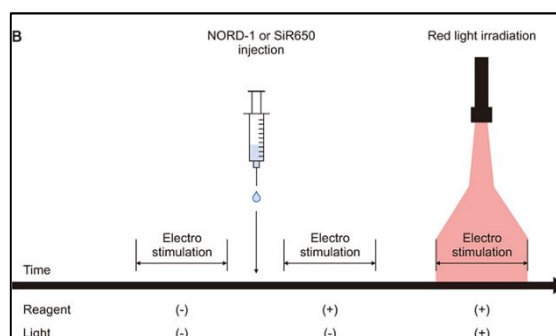


図1. NORD-1 と光照射による実験フロー (引用文献6より)

光照射なし、NORD-1 投与後かつ光照射あり、のいずれの条件下においても全身血圧の変化率は差が見られなかった。このことから NORD-1 と光照射による全身性の副作用が低いことが予想される。これらの研究成果から、難治性 ED モデルのひとつである糖尿病性 ED モデルにおいて NORD-1 投与と赤色光照射は勃起機能改善において有効なツールとなり得ることが示された。

【神経性 ED モデルでの検討】

もうひとつの難治性 ED モデルである海綿体神経損傷モデルを用いた研究成果は以下の通りである。神経性 ED モデルでは、NORD-1 投与前かつ光照射なしの条件では sham 群に比べて有意に勃起機能の低下が見られた ($P < 0.01$) (図 2AB)。糖尿病性 ED モデルでの検討と同様に、NORD-1 投与後かつ光照射なしの条件においては、両群の ICP/MAP は変化が見られなかった。一方で NORD-1 投与後かつ光照射ありの条件では ICP/MAP の有意な上昇が見られ、神経性 ED の改善が認められた ($P < 0.01$) (図 2AB)。また、同様に海綿体神経刺激時の全身血圧の変動を評価した。神経性 ED モデルにおいても、NORD-1 と光照射による全身性の血圧低下は確認されなかった (図 2C)。

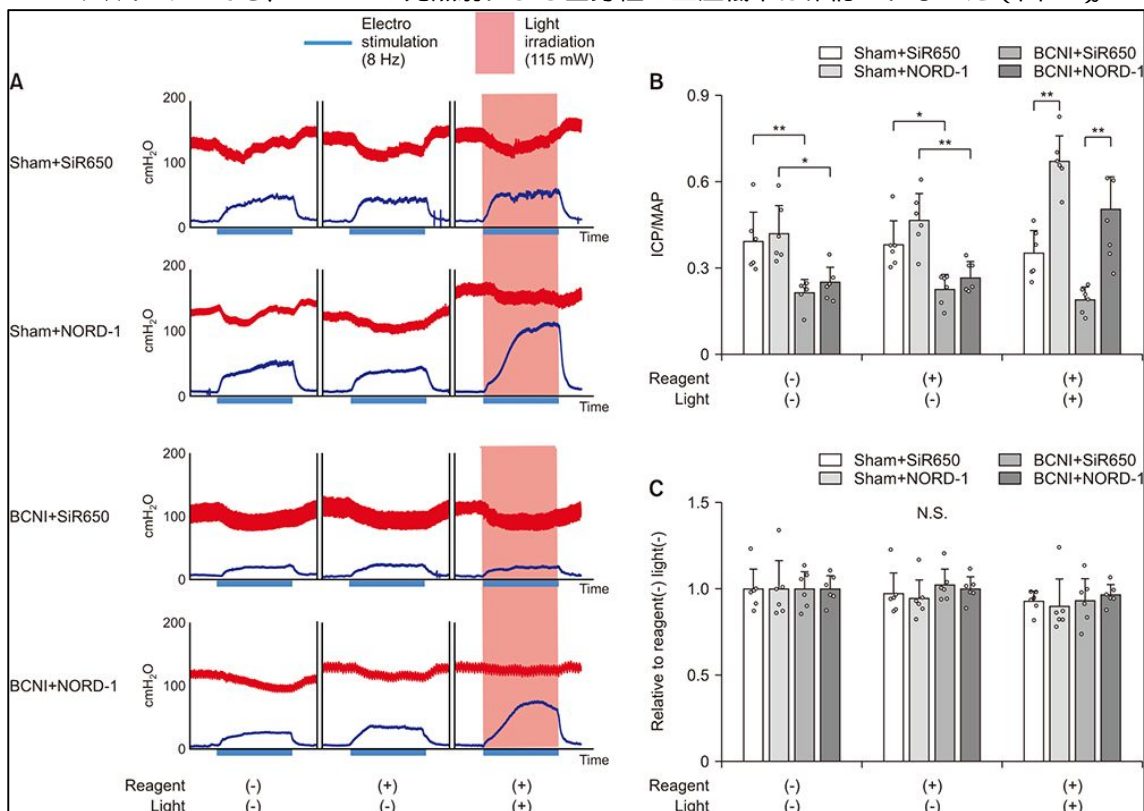


図 2. 神経性 ED モデル (BCNI) における NORD-1 と光照射の効果についての結果 (引用文献 6 より)

BCNI 群では sham 群に比べて ICP/MAP が有意に低かったが、NORD-1 投与後かつ光照射を行うことで明らかな改善が見られている。(A,B) またその際に全身血圧に変動は見られなかった。(C) SiR650:コントロール薬剤。

無処置のラットにおいて陰茎組織内の NORD-1 の局在を確認したところ、NORD-1 は陰茎海綿体中に存在しており、尿道や陰茎背側の動静脈には存在しなかった。このことから NORD-1 の海綿体注射による利用は、尿道などへの副作用も少ないことが予想される。また TUNEL 染色では、NORD-1 と光照射によるアポトーシスの誘導は確認されなかった。

別試験において NORD-1 のナノ化に成功しており、NO 放出の確認まで実施完了した。

引用文献

1. Hotta Y, Kataoka T, Mori T, Kimura K. Sex Med Rev. 2019.
2. Ieda N, Hotta Y, Miyata N, Kimura K, Nakagawa H. J Am Chem Soc. 2014. (IF: 12.113)
3. Hotta Y, Ieda N, Fukamoto A, Kataoka T, Kawade Y, et al. Investg Clin Urol. 2016.
4. Okuno H, Ieda N, Hotta Y, Kawaguchi M, Kimura K, et al. Org Biomol Chem. 2017.
5. Ieda N, Hotta Y, Kawaguchi M, Kimura K, Nakagawa H. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2019.
6. Mori T, Hotta Y, Ieda N, Kataoka T, Nakagawa H, Kimura K. World J Mens Health. 2023.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 堀田祐志、家田直弥	4. 巻 54
2. 論文標題 光制御可能なNOドナーの開発と難治性勃起不全への応用	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 147-150
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mori Taiki, Hotta Yuji, Ieda Naoya, Kataoka Tomoya, Nakagawa Hidehiko, Kimura Kazunori	4. 巻 41
2. 論文標題 Efficacy of a Red-Light Controllable Nitric Oxide Releaser for Neurogenic Erectile Dysfunction: A Study Using a Rat Model of Cavernous Nerve Injury	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The World Journal of Men's Health	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5534/wjmh.220146	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ieda Naoya, Hotta Yuji, Yamauchi Ayaka, Nishikawa Atsushi, Sasamori Takahiro, Saitoh Daisuke, Kawaguchi Mitsuyasu, Kimura Kazunori, Nakagawa Hidehiko	4. 巻 15
2. 論文標題 Development of a Red-Light-Controllable Nitric Oxide Releaser to Control Smooth Muscle Relaxation in Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 2958 ~ 2965
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscchembio.0c00601	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ieda Naoya, Yoshikawa Yuka, Tomita Natsumi, Ohkubo Kei, Hotta Yuji, Kawaguchi Mitsuyasu, Kimura Kazunori, Nakagawa Hidehiko	4. 巻 58
2. 論文標題 Ascorbate-assisted nitric oxide release from photocontrollable nitrosonium ion releasers for potent <i>in vivo</i> photovasodilation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 8420 ~ 8423
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d2cc03193k	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Mori T, Hotta Y, Ieda N, Kataoka T, Nakagawa H, Kimura K.
2. 発表標題 The Light-Controlled Nitric Oxide Donor “NORD-1” may Improve Erectile Function Without Hypotension and Tissue Damage in Rats With Neurogenic Erectile Dysfunction
3. 学会等名 23rd Annual Fall Scientific Meeting of SMSNA/23rd ISSM Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田拓磨、大山享也、森泰毅、堀田祐志、片岡智哉、家田直弥、日比陽子、中川秀彦、大矢進、木村和哲.
2. 発表標題 赤色光応答性NOドナーの糖尿病性勃起不全への応用～ラットモデルでの検討～
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤大介、家田直弥、大山享也、堀田祐志、川口充康、木村和哲、中川秀彦.
2. 発表標題 テルロロダミンをアンテナとする光制御NOドナーの開発と血管弛緩制御への応用
3. 学会等名 2022年光化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森泰毅、堀田祐志、家田直弥、片岡智哉、中川秀彦、木村和哲.
2. 発表標題 赤色光応答性NOドナー「NORD-1」の神経性EDモデルに対する有効性の検討
3. 学会等名 日本性機能学会第32回学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀田祐志、森泰毅、大山享也、家田直弥、片岡智哉、中川秀彦、木村和哲.
2. 発表標題 光制御可能なNOドナーによるED改善効果 - 2種類のEDモデルでの検討 -
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第41回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川秀彦, 家田直弥
2. 発表標題 分子内電子移動反応に基づくNO放出剤の開発と生物応用への展開
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会 第21回日本NO学会合同学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤大介、家田直弥、堀田祐志、川口充康、木村和哲、中川秀彦.
2. 発表標題 Tellurorhodamineをアンテナとする高効率な可視光応答性NOドナーの創製研究
3. 学会等名 日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北村紗枝、家田直弥、川口充康、中川秀彦
2. 発表標題 PeT駆動型光制御NOドナーにおける光吸収部位の構造活性相関研究
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会 第21回日本NO学会合同学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤大介, 家田直弥, 堀田祐志, 川口充康, 木村和哲, 中川秀彦.
2. 発表標題 高効率な光応答性NOドナーの開発と血管弛緩制御への応用
3. 学会等名 レドックスR&D戦略委員会第1回若手シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hotta Y
2. 発表標題 Symposium 6_ Sexual health promotion and preventive medicine Possibility of light-controllable NO releaser as a novel ED treatment
3. 学会等名 2022 APSSM & TAASM & GCASMF (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉川侑佳, 家田直弥, 川口充康, 中川秀彦
2. 発表標題 光応答性NO+ドナーの合成とそのNO+放出能の評価
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hotta Y, Mori T, Ieda N, Kataoka T, Nakagawa H, Kimura K.
2. 発表標題 Effects of the light-controlled nitric oxide donor "NORD-1" and light irradiation in rats with neurogenic erectile dysfunction
3. 学会等名 22nd World Meeting of the International Society for Sexual Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀田祐志、木村和哲
2. 発表標題 シンポジウム3 性機能研究：基礎と臨床の新しい流れ 神経障害性EDモデル動物を用いた光制御可能なNOドナーの効果の検証
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀田祐志、木村和哲
2. 発表標題 光制御可能なNOドナーを利用した新たな勃起不全治療薬の開発
3. 学会等名 第62回日本平滑筋学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木村 和哲 (Kimura Kazunori) (00423848)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	
研究分担者	家田 直弥 (Ieda Naoya) (00642026)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・講師 (23903)	
研究分担者	片岡 智哉 (Kataoka Tomoya) (20737928)	千葉科学大学・薬学部・准教授 (32525)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	中川 秀彦 (Nakagawa Hidehiko) (80281674)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・教授 (23903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関