













学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1461 号	氏 名	蟹 江 小 葉 子																
論文審査担当者	<table border="0"> <tr> <td>(主査)</td> <td>教授</td> <td>石 井 邦 雄</td> <td>(印) </td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>教授</td> <td>田 辺 光 男</td> <td>(印) </td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>教授</td> <td>服 部 成 介</td> <td>(印) </td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>教授</td> <td>藤 井 秀 明</td> <td>(印) </td> </tr> </table>			(主査)	教授	石 井 邦 雄	(印) 	(副査)	教授	田 辺 光 男	(印) 	(副査)	教授	服 部 成 介	(印) 	(副査)	教授	藤 井 秀 明	(印) 
(主査)	教授	石 井 邦 雄	(印) 																
(副査)	教授	田 辺 光 男	(印) 																
(副査)	教授	服 部 成 介	(印) 																
(副査)	教授	藤 井 秀 明	(印) 																
<p>〔論文題目〕</p> <p>新規アドレナリン β_3 受容体刺激薬 TRK-380 の抗頻尿作用に関する薬理学的研究</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>本邦では超高齢社会の進展に伴い、過活動膀胱 (OAB) の患者数が増加している。OAB 患者では、尿意切迫感に頻尿や夜間頻尿を伴う例が多く、QOL は著しく低下する。</p> <p>現在、本邦における OAB の標準治療薬はムスカリン性アセチルコリン受容体遮断薬 (抗コリン薬) であるが、膀胱平滑筋に存在するムスカリン性 M_2 及び M_3 アセチルコリン受容体サブタイプは、唾液腺、腸管、心臓、毛様体筋等にも存在するため、口渇、便秘、頻脈、霧視等、膀胱以外の臓器で副作用を惹起するという問題点がある。また、排尿困難の悪化や尿閉等を引き起こす可能性があり、抗コリン薬抵抗性の患者も存在するなどから、新たな作用メカニズムを有する医薬品の開発が求められてきた。</p> <p>このような状況を背景に、蟹江氏は抗コリン薬に代わる薬物としてアドレナリン β_3 受容体刺激薬に注目し、既に上市されているものの安全性で懸念がある mirabegron を超える β_3 受容体刺激薬の創製を目指して研究を開始した。</p> <p>東レ株式会社におけるアドレナリン β_3 受容体刺激薬の探索研究から、ヒトアドレナリン β_3 受容体に対して強い刺激作用と高い選択性を有し、強力な膀胱弛緩作用を示す TRK-380 を見出されたため、蟹江氏は TRK-380 の薬理作用と OAB に対する治療効果の解明を目的として、以下の実験を行った。</p> <p>(1) ヒトアドレナリン β 受容体に対する TRK-380 の刺激作用</p> <p>培養細胞を用いて、cAMP 産生量を指標に TRK-380 のヒトアドレナリン β 受容体サブタイプ (β_1、β_2 及び β_3 受容体) に対する刺激作用及び選択性を評価した。その結果、TRK-380 はヒトアドレナリン β_3 受容体に対して isoprenaline (サブタイプ非選択的) と同等の刺激作用を示すこと、かつヒトアドレナリン β_3 受容体に対して極めて高い選択性を有することを明らかにした。</p>																			

(2) ヒト・サル・イヌ・ラット摘出排尿筋に対する TRK-380 の作用

TRK-380 はいずれの動物種から摘出した排尿筋に対しても濃度依存的な弛緩作用を示し、ヒト摘出排尿筋における作用の強さは isoprenaline と同等であった。TRK-380 のヒト摘出排尿筋に対する弛緩作用は、アドレナリン β_3 受容体選択的遮断薬 SR59230A により濃度依存的に拮抗されたことから、アドレナリン β_3 受容体を介することが明らかとなった。

(3) Formalin 誘発頻尿ラットの排尿動態に対する TRK-380 の作用

Formalin を膀胱内に注入することで作製されたラット頻尿モデルにおいて、TRK-380 は 15 mg/kg 以上の単回経口投与により、有意に排尿回数を抑制した。一方、OAB 治療薬として臨床で使用されている抗コリン薬 tolterodine は有意な抗頻尿作用を示さず、アドレナリン β_3 受容体刺激薬、TRK-380 の有用性が示唆された。

(4) イヌにおける carbachol 誘発膀胱収縮に対する TRK-380 の作用

ヒト同様に排尿筋弛緩作用にアドレナリン β_3 受容体が優位に関与しているイヌを pentobarbital で麻酔し、バルーンカテーテルを外尿道口から挿入留置して膀胱内圧を測定した。TRK-380 の静脈内持続投与により carbachol 誘発膀胱収縮は用量依存的に抑制され、30% 膀胱収縮抑制時の血漿中濃度 (EC_{30} 値) は 4.90 (95% 信頼区間: 3.09~7.41) ng/mL であった。

蟹江氏は、これらの実験成績により、TRK-380 がアドレナリン β_3 受容体に対して強い刺激作用と高い選択性を有すること、そしてアドレナリン β_3 受容体の刺激を介する膀胱平滑筋弛緩作用が頻尿抑制の機序として重要であることを明らかにした。また、抗頻尿作用を発揮する TRK-380 の血漿中濃度の測定も実施しており、そのデータからヒトにおける臨床投与量を推定することも可能となった。

以上、今後、更に mirabegron との差別化に関する検討が必要と考えられるものの、TRK-380 が新規頻尿治療薬として有効性が期待できる薬物であることを明らかにした蟹江氏の業績は高く評価されるべきであり、本学位審査委員会は博士(薬学)の学位に値するものと判断した。