





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1543 号	氏 名	藤村 森広
論文審査担当者	<div> <div>(主査) 教授 田辺 光男</div> <div>(副査) 教授 藤井 秀明</div> <div>(副査) 教授 今井 浩孝</div> <div>(副査) 教授 中原 努</div> </div> <div>     </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「新規 μ オピオイド受容体部分作動薬 TRK-130 (Naltalimide) の過活動膀胱治療薬としての薬理学的特性に関する検討」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>過活動膀胱 (OAB) は、尿意切迫感を必須症状とし、多くの場合は、これに頻尿や夜間頻尿を伴う蓄尿障害である。また OAB 患者の約半数では、切迫性尿失禁が見られる。臨床における OAB 治療として、行動療法、薬物療法や神経変調療法などが行われるが、その主体は薬物療法であり、主にムスカリン性アセチルコリン (ACh) 受容体の選択的阻害薬 (抗コリン薬) が用いられる。抗コリン薬は膀胱に直接作用し、排尿筋の収縮に関わるムスカリン性 ACh 受容体を遮断することで OAB 患者に頻発する過度な膀胱収縮を抑制する。しかし、抗コリン薬は、口渇、便秘、視覚障害、頻脈などの副作用を出現させやすく、また、抗コリン薬治療抵抗性患者が存在することもあり、抗コリン薬の治療継続率は低く医療現場での治療満足度は必ずしも高くない。そのため、抗コリン薬とは異なる作用機序を有する OAB 治療薬の開発研究が多く行われ、2011 年には末梢性に作用して膀胱を弛緩させる β_3 アドレナリン受容体刺激薬のミラベグロンが発売されている。しかし、OAB に対する有用性が示されているが、生殖器への影響や、循環器系や肝機能に対する副作用も懸念されている。</p> <p>膀胱伸展に伴う尿意は、求心性神経を介して仙髄に入り、仙髄排尿中枢や更に上位中枢の橋排尿中枢を介して反射的に排尿筋を収縮させる。この排尿反射に対して内因性のオピオイドが μ 及び δ オピオイド受容体を介して恒常的な抑制をかけていることが明らかになっており、オピオイド受容体作動薬は抗コリン薬や β_3 アドレナリン受容体作動薬とは違って中枢神経系に作用する新規機序の OAB 治療薬になり得ると考えられる。藤村氏は、ヒトオピオイド受容体サブタイプに対する <i>in vitro</i> 選択性評価や <i>in vitro</i> 作動活性評価、さらにモルモットやラットを用いた OAB の <i>in vivo</i> 評価系を用い、東レ株式会社のオピオイド探索研究において見出された経口投与可能な新規 μ オピオイド受容体部分作動薬である TRK-130 の薬理学的特性やその作用機序について詳細な検討を行った。</p>			

まず初めに、ヒト μ 、 δ オピオイド受容体サブタイプをそれぞれ安定発現させた CHO 細胞、ヒト κ オピオイド受容体サブタイプを安定発現させた HEK-293 細胞由来の細胞膜を用いた受容体結合試験を行い、TRK-130 が μ オピオイド受容体に高親和性の選択的リガンドであることを明らかにした。また、ヒト μ 、 δ 及び κ オピオイド受容体サブタイプをそれぞれ単独に安定発現させた CHO 細胞において、forskolin 誘発の細胞内 cAMP 産生に対する抑制作用を指標に TRK-130 の作動活性を評価し、TRK-130 がいずれのオピオイド受容体サブタイプに対しても部分作動性を有し、特に μ オピオイド受容体に対して代表的な部分作動薬 buprenorphine よりも顕著な部分作動性を示すことを明らかにした。

次に、麻酔下モルモットにおいて、尿道結紮後に膀胱内に生理食塩水を注入して反射的に誘発される律動性膀胱収縮に対し、TRK-130 は排尿筋の収縮力に影響を及ぼさずに排尿反射の発生を抑制することを示した。一方、抗コリン薬の oxybutynin は排尿筋の収縮力を抑制したが排尿反射の発生に何ら影響を及ぼさなかった。律動性膀胱収縮は、中枢に存在する排尿中枢によって調節されるため、本結果は、末梢性の作用を示す oxybutynin とは違い、TRK-130 の作用が中枢性であることを示唆するものである。また、尿道を結紮せずに膀胱内に生理食塩水を注入することにより排尿反射を誘発し、同時に排尿量まで測定可能な実験系において、TRK-130 は排尿機能には影響せずに蓄尿機能を高めることも明らかにした。一方、oxybutynin は蓄尿機能を高めたが排尿機能を抑制したことから、臨床で報告される残尿や尿閉を支持している。さらに、覚醒下モルモットの膀胱内にホルマリンを注入することで作製する頻尿モデルにおいて、TRK-130 は排尿回数を減少させると共に一回あたりの排尿量を増加させた。すなわち、頻尿状態を改善することを明らかにした。

TRK-130 の作用点をより明確にするために、上位中枢と脊髄との神経連絡を断つ目的で予め脊髄を胸髄と腰髄の間で切断したモルモットを用い、麻酔下に、尿道結紮後に膀胱内に生理食塩水を注入して反射的に誘発される律動性膀胱収縮に対する TRK-130 の作用を調べた。この上位中枢の影響のない状態でも、TRK-130 は排尿反射抑制作用を示したことから、腰仙髄に存在する脊髄排尿中枢及びそれ以下の部位に作用点があることが示唆された。さらに麻酔下のラットを用い、排尿反射に関与する両側の骨盤神経を切断し、その一方の末梢端を直接電気刺激して誘発した膀胱収縮に対する TRK-130 の作用を評価した。膀胱収縮を強力に抑制した oxybutynin とは対照的に、TRK-130 は何ら影響を与えず膀胱への直接作用は認められなかった。以上のことより、TRK-130 の作用点は中枢側にあることが示された。

最後に、オピオイド受容体作動薬を OAB 治療薬として用いる場合に便秘が懸念されるため、マウスに経口投与した charcoal meal の小腸内の移動率を指標とした腸管輸送能に対する TRK-130 の作用を調べた。Morphine や buprenorphine が腸管輸送能を抑制した一方、排尿反射抑制作用を示す用量に比べて高用量の TRK-130 においても腸管輸送能抑制作用は確認されなかった。すなわち、便秘を誘発する懸念は低いことが明らかとなった。

以上の研究から、TRK-130 は OAB 治療薬として望ましい薬理特性を持ち、臨床において OAB の有用な治療選択肢の一つになり得ることが示され、現在の治療薬では十分な治療満足度を得られない患者の QOL の向上に貢献することが期待された。従って、博士（薬科学）の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。

以上

最終試験結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1543 号	氏 名	藤村 森広																
論文審査担当者	<table><tr><td>(主査)</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>藤井 秀明</td><td>印</td></tr><tr><td>(副査)</td><td>教授</td><td>今井 浩孝</td><td>印</td></tr><tr><td>(副査)</td><td>教授</td><td>中原 努</td><td>印</td></tr></table>			(主査)	教授	田辺 光男	印	(副査)	教授	藤井 秀明	印	(副査)	教授	今井 浩孝	印	(副査)	教授	中原 努	印
(主査)	教授	田辺 光男	印																
(副査)	教授	藤井 秀明	印																
(副査)	教授	今井 浩孝	印																
(副査)	教授	中原 努	印																
<div>成績</div> <div>合格</div> <div>〔試験結果の要旨〕<p>論文審査担当者は、藤村 森広氏に対し、学位論文に関係ある学科 2 科目（薬理学、生化学）及び学位論文内容と関連事項に関し、試問を行った結果、合格と判定した。なお、外国語については、薬学研究科委員会において、「薬学研究科論文博士の学位に関する取り扱い内規」第 11 条第 2 項の適用が認められたので、外国語科目の試験を免除した。</p></div> <div>以 上</div>																			