OUKA
Osaka University Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 尿失禁の排尿制御機構に関する薬理学的研究 |
| Author(s) | 志水, 勇夫 |
| Citation | 大阪大学, 2001, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/43237 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【3】

| | |
|---|---|
| 氏名 | 志水勇夫 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士（薬学） |
| 学位記番号 | 第16414号 |
| 学位授与年月日 | 平成13年5月7日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当 |
| 学位論文名 | 尿失禁の排尿制御機構に関する薬理学的研究 |
| 論文審査委員 | （主査）<br>教授 馬場 明道<br>（副査）<br>教授 前田 正知　教授 松田 敏夫　教授 東 純一 |

## 論文内容の要旨

先進諸国が本格的な高齢化社会を迎えつつある中で、従来みられなかった高齢者医療の問題がクローズアップされてきている。この中で介護やQOL（生活の質）の観点から最も重大な課題の1つとして認識されているのが尿失禁であり、その医学的、社会的な対策が急務になってきている。しかしながら、他の多くの疾患の場合と比較して、尿失禁に対する適応が認可されている治療薬は非常に少なく、その治療効果も充分とはいえないうえに、副作用を併せ有している。そのため、臨床の現場ではこれらの欠点を克服した有効性や安全性の高い新規尿失禁治療薬の開発が切望されている。そこで著者は、臨床で頻度の高い尿失禁のタイプである切迫性および腹圧性の尿失禁の治療薬開発を目的として、排尿制御機構に関する研究を薬理学的な手法を用いて実施した。

既存薬（抗コリン剤）とは異なり、中枢神経系を介して作用を発現する新しいタイプの切迫性尿失禁治療薬の創製を試みた結果、著者は強力な中枢性排尿反射抑制作用を有する新規化合物AH-9700{1-[2-(3, 4-dihydro6, 7-dimethyl-2-naphthalenyl)ethyl] pyrrolidine fumarate} を見出した。しかし、その作用の発現機序は当初全く不明であった。各種受容体結合試験を実施したところ、本化合物はσ受容体に対する高い親和性を有することが明らかになり、その排尿反射抑制作用にσ受容体が関与している可能性が推察された。σ受容体は脳に豊富に分布し、σ受容体リガンドは動物実験で神経保護作用、抗精神病作用、抗うつ作用、抗不安作用、抗痴呆作用、鎮咳作用、止瀉作用、抗炎症作用など多様な薬理作用を示すことが報告されているものの、σ受容体と排尿制御機構との関係はそれまで全く知られていなかった。そこで、代表的なσ受容体リガンドである（+)-ペンタゾシン（以下（+)-PENT、$\sigma_1$受容体‘アゴニスト’リガンド）および1, 3-di-*o*-tolylguanidine（以下DTG、$\sigma_1$および$\sigma_2$受容体‘アゴニスト’リガンド）の排尿制御に対する影響を麻酔ラットのシストメトリー試験を用いて検討した。その結果、(+)-PENTおよびDTGは排尿閾値圧の上昇を伴って著明に排尿間隔を延長（膀胱容量を増大）させることが明らかになり、それらの作用は膀胱への直接作用ではなく、Gi/o proteinとカップルする脳σ受容体を介するものと推察された。これらの成績は、σ受容体の脳神経系抑制的排尿制御機構への関与を初めて示したものであり、σ受容体が切迫性尿失禁治療薬の新たなターゲットとなり得ることを示唆すると考えられた。

次に、AH-9700について以下の検討を実施し、その薬理学的プロフィールを明らかにした。すなわち、受容体結合試験において本化合物はσ受容体、特に$\sigma_1$受容体に強い親和性を示し、その結合プロフィールから（+)-PENTと同様な$\sigma_1$受容体‘アゴニスト’であることが明らかにされた。更に、麻酔ラット律動性膀胱収縮（以下RBCs）試

験における AH-9700の作用を検討した結果、本化合物は脳のσ受容体を介する著明な RBCs 消失作用と抗コリン（抗ムスカリン）作用に基づく緩和な膀胱の収縮高抑制作用を有することが示された。

臨床試験を実施する前に、その病態に即した動物モデルを用いて新規化合物の有効性評価を行うことは極めて重要であるが、切迫性尿失禁モデルはほとんど開発されていないためその作製を試みた。30%アセトン水溶液を膀胱内に注入することによって作製した膀胱炎ラットは明らかな排尿亢進状態を示し、それは膀胱上皮の剥離や炎症に起因する膀胱知覚神経の感受性亢進が原因と推察された。更に、右側大脳基底部（以下 RBF）を電気破壊したラットでも排尿機能の著明な亢進が認められた。この現象は膀胱自体の異常に基づくものではなく、脳神経、特にアセチルコリンおよびドーパミン作動性神経の障害に起因することが示唆された。このように、30%アセトン誘発膀胱炎ラットならびに RBF 電気破壊ラットは、それぞれの発症機序からみて「知覚性」ならびに「運動性」の切迫性尿失禁患者の排尿障害状態に類似しており、有用な病態モデルになり得るものと推察された。そこで、これら 2 種類の病態モデルを用いたシストメトリー試験を実施した結果、AH-9700はこれらの排尿障害に対して、他のσ受容体リガンドと同様に、著明な改善作用を示し、新しいタイプの切迫性尿失禁治療薬となり得ることが示唆された。

また、切迫性尿失禁とは発生機序が大きく異なる腹圧性尿失禁の治療薬として、間接型交感神経刺激薬であるアメジニウム（4-amino-6-methoxy-1-phenyl-pyridazinium methyl sulfate）を適用し得る可能性について検討した。ウサギ摘出標本における実験の成績から、アメジニウムはノルエピネフリン（以下 NE）の作用を増強することによって、尿道平滑筋を収縮させるのみならず、膀胱平滑筋を弛緩させることが明らかになった。麻酔ウサギを用いた in vivo 実験では、本剤は血圧を僅かに上昇させる用量で、尿道内圧を顕著に上昇させることが示された。更に、麻酔ウサギを用いた腹圧性尿失禁モデルにおいても、排尿機能に影響を与えない低用量の NE 持続投与下で著明な尿失禁抑制作用を示し、その作用は尿道部位のアドレナリン $\alpha_1$ 受容体の活性化を介して発現することが示唆された。以上のことより、アメジニウムのような間接型交感神経刺激薬は内因性 NE の作用の増強によって尿道内圧を上昇させるとともに膀胱を弛緩させることが期待され、腹圧性尿失禁患者の尿禁制を保つために有用であると推測された。

本研究において、著者は AH-9700などのσ受容体リガンドや間接型交感神経刺激薬であるアメジニウムの評価を通じて、新たな排尿制御機構の存在や尿失禁治療薬開発の可能性を示した。従来ともすれば医療上軽視されがちであった尿失禁問題が、本格的な高齢化社会を迎える現況から重要視され始めてきており、有効性の高い治療薬の開発や詳細な排尿制御機構の解明が切望されている。本研究が尿失禁に関する領域の発展に寄与し、多くの尿失禁に苦しむ患者の一助となれば幸いである。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は尿失禁に対する有効な薬物開発を目的に、いくつかのモデルでの新しい排尿調節機構を提唱するものである。中枢神経系を介する排尿制御機構について薬理学的検討を行った結果、σ受容体が抑制的制御に関与する可能性を見出し、σ受容体リガンドが新規機序を有する切迫性尿失禁治療薬になり得ることを示した。また、切迫性尿失禁モデル－知覚性切迫性尿失禁モデル（アセトン誘発膀胱炎ラット）ならびに運動性切迫性尿失禁モデル（RBF 電気破壊ラット）－を作製し、AH-9700などのσ受容体リガンドが優れた排尿障害改善作用を有することを示した。更に、優れた治療薬の乏しい腹圧性尿失禁の領域における新しいタイプの治療薬として、アメジニウムのような間接型交感神経刺激薬が有効である可能性を示した。以上の研究はきわめて独創性の高いものであり、その意義、内容の質において薬学博士（大阪大学）の授与に充分値するものと判断する。