

論文題目 選択的 β_3 -アドレナリン受容体作動薬 ritobegron の薬理学的研究

審査内容

過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) は、尿意切迫感を必須症状として、頻尿あるいは切迫性尿失禁を伴う自覚症状を特徴とする症状症候群で、その患者数は増加の一途を辿っている。治療薬として現在、抗コリン薬が第一選択薬として使用されているが、抗コリン薬に特有の副作用 (口内乾燥, 便秘, 残尿, 尿閉) により、継続的な服薬コンプライアンスを確保できない場合も多い。このような問題点を解決するために、本研究は、ヒトの膀胱平滑筋の弛緩に関与するアドレナリン β 受容体サブタイプが β_3 受容体 (β_3 -AR) であることに着目し、膀胱平滑筋収縮に関与するアセチルコリン受容体のブロックから、逆に、膀胱平滑筋を弛緩させることにより、副作用が少ない、より効果的な OAB 治療薬の開発を目指した研究である。具体的には、 β_3 -AR 作動活性をもつプロドラッグの ritobegron (KUC-7483) およびその活性本体 KUC-7322 の薬理学的特徴を、ヒト β_1 -, β_2 - および β_3 -AR 発現細胞を用いた結合実験、さらに、膀胱平滑筋に β_3 -AR を発現しているラットおよびカニクイザルを用いて、in vitro および in vivo の薬理学的実験により追究した。その結果、本研究は、ritobegron が、ヒト β_3 -AR に対して高い選択性を示し、尿の排出機能や循環器系に影響を与えることなく、OAB 症状 (尿意切迫感などの蓄尿症状) を改善し、かつ、第一選択薬である抗コリン薬のもつ口内乾燥や残尿などの副作用を示さない新規の OAB 治療薬になり得ることを示した。このように、本研究は、排尿障害の中でも OAB の治療に新規作用機序に基づく優れた治療薬を導入し得ることを示した研究で、博士学位論文に値すると判断した。

審査委員 環境分子保健学分野 教授 高濱 和夫



審査委員 遺伝子機能応用学分野 教授 甲斐 広文



審査委員 薬物活性学分野 教授 香月 博志

