

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 長袋 洋

排尿筋低活動は加齢あるいは前立腺肥大症 (BPH)、糖尿病などの慢性疾患により起こる排尿障害の原因のひとつである。病態モデルにおいて膀胱へのアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 陽性神経の投射密度が低下することから、排尿筋低活動にはこの部分的徐神経による平滑筋収縮力の低下が関与すると考えられている。膀胱収縮力の回復を目的にベタネコール (BET) やジスチグミン (DIS) などのコリン作動性薬剤が使用されているが、それらの臨床効果は必ずしも明確でない場合が多い。本研究は、非カルバメート骨格で AChE 阻害活性を有する新規化合物 TAK-802 が、既存薬に比べ排尿筋低活動に起因する排尿障害に対してより有効で安全な治療薬となりうることを示唆するかどうかを検討したものである。

第 1 章を緒言とした後、第 2 章では、TAK-802 のコリンエステラーゼ阻害特性について検討した。TAK-802 は AChE 活性を強力に阻害し、ブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) 活性を阻害しなかった。一方、カルバメート系阻害薬である DIS やネオスチグミン (NEO) は AChE と BuChE を同等の濃度範囲で阻害した。またラットにおいて TAK-802 は DIS に比べニコチン様作用に対するムスカリン様作用の相対効力が 3 倍以上強いことを明らかにした。

第 3 章では、TAK-802 の膀胱収縮に対する作用を検討した。TAK-802 および DIS はラットおよびモルモットにおいて AChE 阻害作用に基づく膀胱収縮の増大作用を示した。ムスカリン受容体作動薬である BET は基底レベルの膀胱内圧を増大し、反射性膀胱収縮は減弱する傾向にあった。さらに、モルモット摘出膀胱筋において、TAK-802 とカルバメート系阻害薬はニコチン誘発収縮を増大した。それらの増大作用は、AChE 阻害活性と相関していた。TAK-802 は基底張力に影響しなかったが、カルバメート系阻害薬はこれを増大する作用をも示した。TAK-802 と BuChE 選択的阻害薬 iso-OMPA の同時処置による両コリンエステラーゼの阻害は、基底張力を増大した。

第 4 章では、TAK-802 の尿流動態に対する作用を検討した。TAK-802 は排尿量および最大尿流率 (Q_{max}) を有意に増大し、このとき最大尿流時膀胱内圧 ($P_{ves}(Q_{max})$) または膀胱コンプライアンスに変化は認められなかった。一方、DIS および NEO は $P_{ves}(Q_{max})$ を有意に増大し、排尿量や Q_{max} に変化は認められず、また膀胱コンプライアンスは有意に低下した。BET の投与によっては膀胱容量および膀胱コンプライアンスの低下が認められ、排尿量や Q_{max} に影響は認められなかった。モルモットにおける外尿道括約筋部尿道内圧はジスチグミンの投与により有意に上昇し、この作用は *d*-ツボクラリンにより完全に消失した。

一方、TAK-802 は尿道内圧に影響しなかった。

第5章では、BPHモデルにおけるTAK-802 の作用を検討した。尿道部分狭窄ラットにおいてTAK-802 およびDISはともに排尿頻度には影響せず、1回排尿量を増大した。TAK-802 はジスチグミンに比べて強力にかつ用量依存的に残尿量を減少させた。一方、BETは1回排尿量へは影響せず、排尿頻度を増加させることで残尿量減少作用を示した。次にアドレナリン₁作動薬の投与による機能的尿道閉塞モデルにおけるTAK-802 とアドレナリン₁拮抗薬タムスロシン (TAM) の併用効果を検討した。TAK-802 およびTAMは、それぞれの単独投与によっても Q_{max} および排尿効率を増大したが、それらを併用群ではさらに顕著な効果が認められた。TAK-802 は $P_{ves\ max}$ を増大したが、その作用はTAMの併用により完全に消失した。

以上の成績より、TAK-802 は、AChE 阻害に高い特異性を有することにより、既存のコリン作動性薬剤と異なり、蓄尿機能を損なうことなく排尿機能を亢進することが明らかとなった。今後臨床試験において十分な安全性が確認されれば、TAK-802 は既存薬よりも高い効果を発揮する排尿筋低活動に伴う排尿障害の治療薬となり得る可能性が示された。これらの知見は、学術上の重要性はいうに及ばず、今後の泌尿器系作用薬の開発にとっても有用な知見と考えられる。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の論文として価値あるものと認めた。