

[別紙2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 栗 原 良 子

前立腺肥大症を呈する患者においては、排尿障害を含む下部尿路症状が認められる。排尿障害は、前立腺の肥大に基づく尿道狭窄（機械的閉塞）に加え、前立腺および膀胱頸部における平滑筋の過収縮に基づく尿道狭窄（機能的閉塞）に起因すると考えられており、尿道弛緩作用を有する化合物は、尿道狭窄に起因する排尿障害を改善させる可能性が考えられる。尿道組織を弛緩させる因子の一つに prostaglandin E₂ (PGE₂) があり、この PGE₂ による弛緩反応には環状アデノシンリン酸 (cAMP) 依存的な経路が関与することが示唆されている。PGE₂ に応答する受容体として、EP1, EP2, EP3 および EP4 受容体が知られており、これら 4 つのサブタイプの中で、EP2 および EP4 受容体が cAMP の濃度上昇に関与する。これらの知見から、尿道組織における PGE₂ 誘発弛緩反応には、EP2 および（もしくは）EP4 受容体が関与することが示唆される。しかしながら、尿道における EP2 受容体の役割についての薬理的な研究は不十分である。「下部尿路機能における EP2 受容体の役割に関する研究」と題する本論文では、CP-533, 536 を用いた薬理的な研究から、尿道における EP2 受容体の役割が明らかにされ、さらに、排尿障害治療薬として、新たに EP2 受容体刺激薬の有効性が提示されている。

1. CP-533, 536 の薬理学的特性

cAMP 量を指標とした評価系において、PGE₂ はラット EP2 およびラット EP4 の両受容体に対して刺激作用を示すことが確認され、CP-533, 536 はラット EP4 受容体に比してラット EP2 受容体に選択的な刺激作用を示すことが検証された。

2. 尿道における EP2 受容体の役割

CP-533, 536 は、ラット摘出尿道標本におけるフェニレフリン誘発収縮反応を濃度依存的に弛緩させ、また、ラット摘出尿道組織中の cAMP 量を濃度依存的に上昇させた。さらに、CP-533, 536 は麻酔ラットにおける尿道内圧を用量依存的に低下させた。これらの結果より、EP2 受容体刺激は、尿道組織における弛緩反応に関与し、尿道内圧の低下を導くことが示された。さらに、EP2 受容体刺激に基づく尿道弛緩反応に cAMP 依存的な経路が関与することが示唆された。

3. 膀胱機能に対する EP2 受容体刺激の影響

PGE₂は尿道のみならず膀胱機能にも関与することが報告されている。特に、PGE₂の膀胱機能亢進作用に EP1 および EP3 受容体に関与することが示唆されている。しかしながら、膀胱機能における EP2 受容体の役割に関する知見は少ない。本研究において、CP-533, 536 は、尿道内圧を低下させる用量範囲において、麻酔ラットにおける最大排尿圧、排尿間隔、および排尿閾値圧に対して顕著な影響を及ぼさないことを見出した。膀胱機能における EP2 受容体の役割を明らかにするには、さらなる研究が必要であると思われる。しかしながら、ラットの下部尿路組織において、EP2 受容体刺激による尿道機能への作用は、膀胱機能への作用と比較して選択的に発現することが示唆された。

4. 排尿に対する EP2 受容体刺激薬の作用

ミドドリンは体内で活性代謝物に変換され、 α_1 受容体刺激作用を示す。ミドドリンを投与したラットにおいて、 α_1 受容体刺激による機能的な尿道狭窄が誘発され、残尿量の増加および排尿効率の低下が惹起された。このミドドリン誘発排尿障害ラットにおいて、CP-533, 536 は、残尿量を用量依存的に減少させ、排尿効率を用量依存的に改善させた。効率的な尿排出には、協調のとれた尿道の弛緩および膀胱の収縮が必要であると考えられる。本研究では、ミドドリンにより上昇した尿道内圧に対して CP-533, 536 が用量依存的な低下作用を示すこと、そして、CP-533, 536 は有意な尿道内圧低下作用を示す一方、膀胱機能に対しては顕著な影響を及ぼさないことを明らかにしている。したがって、機能的な尿道狭窄に起因する排尿障害に対する EP2 受容体刺激薬の改善作用は、膀胱収縮に対する増強作用ではなく、尿道の弛緩作用に基づく尿道狭窄緩和を介した反応であると考えられた。

以上を要するに、本論文は、EP2 受容体刺激が尿道弛緩反応に関与して尿道内圧の低下を導くことを示し、尿道における EP2 受容体の役割を薬理的に解明している。また、その経路に cAMP が関与する可能性を示した。EP2 受容体刺激による尿道機能への作用は、膀胱に比して特異的であることを見出した。さらに、EP2 受容体刺激薬は、排尿障害ラットにおける残尿量の増加および排尿効率の低下を改善させることを示し、その機序は尿道の弛緩作用に基づく尿道狭窄緩和を介した反応であることを見出している。本論文の研究成果は、下部尿路組織における EP2 受容体の役割の一端を明らかにするとともに、排尿障害治療薬として EP2 受容体刺激薬の有効性を示唆するものであり、博士(薬科学)の学位として、十分な価値があるものと認められる。