

論文要旨

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

丸山 格

序論

過活動膀胱 (overactive bladder : OAB) とは、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あり、2002 年の国際禁制学会 (ICS) にて定義された疾患概念である。2002 年に日本排尿機能学会が実施した 40 歳以上の約 1 万人を対象とした排尿症状の疫学調査の結果では、本邦の OAB 患者数は 810 万人と推定されている。OAB の病因は、神経因性而非神経因性に大別されるが、多くの OAB ではその病因が特定できない特発性であり、いくつかの病因が複合的に関与して OAB を発生させている。OAB 治療は、薬物療法、行動療法、電気・磁気刺激療法および手術療法などがあるが、その中では薬物療法が根幹をなすものであり、抗コリン薬が OAB 治療の第一選択薬として最も多く用いられている。しかしながら、抗コリン薬はその全身のムスカリン受容体の遮断作用による抗コリン薬に特有の有害事象 (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が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、抗コリン薬とは異なる作用機序を有する OAB 治療薬の開発が期待されている。膀胱は交感神経および副交感神経に支配されており、交感神経の興奮は膀胱平滑筋に存在する β -アドレナリン受容体 (AR) を介して膀胱を弛緩させることにより蓄尿を促し、副交感神経の興奮はムスカリン受容体を介して、膀胱を収縮させることにより排尿を引き起こす。膀胱の弛緩に関与する β -AR サブタイプには、種差があることが報告されており、ネコおよびモルモットにおいては主に β_1 -AR が、ラットでは β_2 -および β_3 -AR が、フェレット、イヌおよびカニクイザルでは β_3 -AR が膀胱の弛緩に関与している。また、ヒトでは β_3 -AR が膀胱の弛緩に関与することが明らかとなっている。このような知見を基に我々は、ヒト膀胱平滑筋に存在する β_3 -AR を創薬ターゲットとし、選択的に β_3 -AR を刺激することで、循環器などに影響を与えることなく膀胱を弛緩させ、蓄尿機能を向上させることにより OAB の症状を改善する β_3 -AR 作動薬の創製を開始した。本研究では、ritobegron (KUC-7483) およびその活性本体 KUC-7322 の薬理学的特徴を明らかにするために各種検討を行った。

第 1 章 選択的 β_3 -AR 刺激薬 ritobegron のヒト β -AR 発現細胞における β_3 -AR 選択性およびラット膀胱および循環器に対する作用

ヒト β_1 -、 β_2 -および β_3 -AR 発現細胞を用いた cAMP assay において、ritobegron は、 β_1 -AR および β_2 -AR に対して各々 301 倍および 32 倍の高い β_3 -AR 選択性を示した。また、ritobegron は β_3 -AR に対しフルアゴニスト作用を示すことが明らかになった。ラット摘出膀胱を用いた弛緩作用実験において、ritobegron はラット摘出膀胱を濃度依存的に弛緩させた。また、サブタイプ選択的な β -AR 遮断薬を用いて、ritobegron の摘出膀胱弛緩作用に関与する β -AR サブタイプを同定した結果、ritobegron のラット摘出膀胱弛緩作用は主に β_3 -AR を介することが示唆された。ラット摘出心房および子宮を用いて ritobegron の膀胱選択性を評価した結果、ritobegron は心房および子宮に対して、それぞれ 2,078 倍および 14 倍の膀胱選択性を示すことが明らかになった。麻酔下ラットを用いて ritobegron の膀胱内圧、血圧および心拍数に対する影響を評価した結果、ritobegron は膀胱内圧を有意に低下させ、平均血圧および心拍数にはほぼ影響を与えなかった。本研究により、ritobegron はヒト β_3 -AR に対して強いアゴニスト活性と高い β_3 -AR 選択性を示すことが明らかとなった。また、ラット摘出膀胱において、 β_3 -AR を介した膀胱弛緩作用と膀胱選択性を示すことが明らかとなった。また、麻酔下ラットにおいて循環器に影響を与えることなく膀胱内圧を低下させた。これより、ritobegron はその強いアゴニスト活性と高い β_3 -AR 選択性により、膀胱を弛緩させ、循環器に影響を与えることなく膀胱内圧を低下させることが明らかと

なった。

第2章 選択的 β_3 -AR 刺激薬 ritobegron のカニクイザル膀胱および循環器に対する作用

カニクイザル摘出膀胱を用いた弛緩作用実験において、ritobegron はカニクイザル摘出膀胱を濃度依存的に弛緩させた。その最大弛緩反応は isoproterenol と同程度であり、フルアゴニストとして作用することが明らかとなった。サブタイプ選択的な β -AR 遮断薬を用いて、ritobegron の摘出膀胱弛緩作用に関与する β -AR サブタイプを同定した結果、ritobegron のカニクイザル摘出膀胱弛緩作用は主に β_3 -AR を介することが示唆された。カニクイザル摘出心房および気管を用いて ritobegron の膀胱選択性および β_3 -AR 選択性を評価した結果、ritobegron は心房および気管に対して、それぞれ 79.3 倍および 1200 倍以上の膀胱選択性を示し、高い β_3 -AR 選択性を示すことが明らかになった。麻酔下カニクイザルを用いて ritobegron の膀胱内圧、血圧および心拍数に対する影響を評価した結果、ritobegron は膀胱内圧を有意に低下させ、平均血圧および心拍数には影響を与えなかった。

本研究により、ritobegron はカニクイザル摘出膀胱において、 β_3 -AR を介した弛緩作用と高い β_3 -AR 選択性（膀胱選択性）を示すことが明らかとなった。また、麻酔下カニクイザルにおいて循環器に影響を与えることなく膀胱内圧を低下させた。これより、ritobegron はその高い β_3 -AR 選択性により膀胱を弛緩させ、循環器に影響を与えることなく膀胱内圧を低下させることが明らかとなった。

第3章 選択的 β_3 -AR 刺激薬 ritobegron の BOO ラット排尿動態および正常ラット唾液分泌に対する作用 : tolterodine との作用比較

Ritobegron の OAB 治療薬としての可能性を検討するために、OAB モデルの一つである下部尿路閉塞（BOO）ラットを用いてその排尿機能に対する作用を評価するとともに、正常ラットの唾液分泌に対する影響を検討し、抗コリン薬である tolterodine における作用と比較検討した。BOO 群は Sham 群と比較し、膀胱重量が有意に増加しており、シストメトリーによる排尿動態の観察では、BOO 群において蓄尿期に OAB 患者の膀胱過活動（DO）に相当すると考えられている無排尿収縮（NVC）が観察された。BOO 群において ritobegron の排尿動態への作用を検討したところ、ritobegron は BOO 群の NVC 頻度と NVC 高さを有意に低下させ、排尿時収縮圧（MP）および残尿（RV）に影響を与えることなく排尿量（MV）を有意に増加させた。一方、tolterodine は NVC 頻度には影響を与えず、3 mg/kg において NVC 高さを有意に抑制したのみで、ritobegron と比較し、弱い作用しか示さなかった。また、tolterodine は 10 mg/kg 群において、MP の低下傾向がみられ、RV を顕著に増加させた。正常ラットの唾液分泌に対して、ritobegron は全ての用量において唾液分泌に影響を与えなかった。一方、tolterodine は 3 および 10 mg/kg において有意に唾液分泌を抑制することが明らかになった。本研究により、ritobegron はラット BOO モデルにおいて、MP および RV に影響を与えることなく、OAB 患者の DO に相当すると考えられている NVC の頻度および高さを抑制した。さらに、ritobegron は排尿機能の改善が認められた用量において唾液分泌に影響をあたえなかった。一方、tolterodine は顕著に RV を増加させ、有意に唾液分泌を抑制した。これより、ritobegron は抗コリン薬とは異なり、残尿量の増加や口内乾燥を引き起こす危険性のない、安全性および有効性の高い OAB 治療薬として有用である可能性が示唆された。

総括

Ritobegron は高い β_3 -AR 選択性を有し、膀胱の β_3 -AR を刺激することにより膀胱を弛緩させ、尿の排出機能および循環器に影響をあたえることなく、OAB 症状（尿意切迫感などの蓄尿症状）を改善させることが示唆された。Ritobegron は OAB 治療の第一選択薬である抗コリン薬による副作用（口内乾燥、残尿）を引き起こす危険性がないことから、安全性の高い、新規作用機序の OAB 治療薬となる可能性が期待される。