

氏 名 坂本 一志

学位の種類 博士 (医科学)

学位記番号 博 甲第 9227 号

学位授与年月 平成 31年 3月 25日

学位授与の要件 学位規則 第4条第1項該当 (昭和28年4月1日文部省令第9号)

審査組織 グローバル教育院

学位論文題目 Pharmacological Characterization of ASP6432, a Novel Type 1 Lysophosphatidic Acid Receptor Antagonist, in Lower Urinary Tract Functions (新規1型リゾホスファチジン酸受容体 (LPA1 receptor) 拮抗薬 ASP6432 の下部尿路機能に関する薬理学的研究)

	(職名)	(学位)	(氏名)
主査	筑波大学教授 (協働大学院)	博士 (医学)	中村 幸夫
副査	筑波大学教授 (協働大学院)	博士 (医学)	三好 荘介
副査	筑波大学特命教授	理学博士	長瀬 博
副査	筑波大学准教授	博士 (農学)	宮前 友策

## 論文の要旨

前立腺肥大症 (BPH) は中高年男性において最も広く認められる泌尿器疾患の一つである。BPH は前立腺上皮及び間質細胞の過形成, 尿道前立腺部の器質的及び機能的閉塞並びにそれに伴う種々の下部尿路症状 (LUTS) が関与する複雑な病態を示す。現在 BPH に伴う LUTS に対する主な薬物療法として交感神経  $\alpha 1$  受容体拮抗薬やステロイド  $5\alpha$  還元酵素阻害薬が知られているが, 手術療法ほどの強力な尿道抵抗低下作用が得られないこと, 膀胱蓄尿症状の改善作用が十分でないこと, 前立腺間質細胞の過形成を抑制しないこと等の課題が残り, これらのアンメットニーズを満たす新規治療薬が求められている。

リゾホスファチジン酸 (LPA) は主に G タンパク共役型受容体活性化を介して細胞増殖, 平滑筋収縮, 知覚神経活性化等の多彩な生理作用を惹起する生理活性脂質として注目を集めている。しかしながら, 前立腺, 尿道, 膀胱等の下部尿路組織における LPA の作用は十分に解明されていない。本論文では新規に見出された 1 型 LPA 受容体 (LPA1) 拮抗薬 ASP6432 の薬理学的プロファイリング及び下部尿路組織機能への作用検討を通じて, LPA 及び LPA1 の下部尿路組織における役割及び ASP6432 の新規 BPH/LUTS 治療薬としての可能性を明らかにすることを目的とした。

第1章では ASP6432 の薬理学的プロファイル及び前立腺・尿道機能に対する作用が検討された。LPA 受容体発現細胞を用いた検討及び選択性評価において、ASP6432 は LPA1 に対し選択的かつ強力な拮抗作用を示した。ラット摘出前立腺・尿道標本及び麻酔ラットにおいて、ASP6432 は LPA によって誘発される収縮を濃度依存的に抑制した。さらに、麻酔ラットにおいて ASP6432 は LPA 非刺激下における尿道内圧（灌流圧）を用量依存的に抑制し、最大抑制率は交感神経  $\alpha 1$  受容体拮抗薬タムスロシンのそれを上回るものであった。加えて、ASP6432 は LPA 誘発のヒト前立腺間質細胞を用量依存的に抑制した。これらの成績は LPA が LPA1 受容体を介して前立腺・尿道収縮と前立腺間質増殖の両方を引き起こすこと、LPA1 受容体が生理的な尿道トーンスの形成と維持に関与すること、さらに ASP6432 は前立腺・尿道の増殖と収縮の両者を抑制する新規の排尿障害治療薬になる可能性を示唆している。

第2章では ASP6432 の排尿期尿道抵抗に対する作用が検討された。麻酔ラット蓄尿期・排尿期尿道内圧同時測定系において、ASP6432 は蓄尿期・排尿期尿道内圧の両者を用量依存的に低下させた。一方、タムスロシンは蓄尿時尿道内圧を低下させたものの排尿期尿道内圧を低下させなかった。さらに、覚醒ラットにおいて排尿期尿道弛緩の責任因子である一酸化窒素 (NO) の合成酵素阻害薬 L-NAME の作成した排尿障害モデルにおいて、ASP6432 は N-NAME 処置による膀胱中の残尿増加及び排尿効率低下を用量依存的に改善したが、タムスロシンはこれらを改善しなかった。以上の成績から、LPA1 受容体が排尿時尿道トーンスに寄与していること、ASP6432 は排尿時尿道抵抗をさらに低下させ  $\alpha 1$  受容体が有効性を示さない排尿障害を改善する可能性が示唆された。

第3章では LPA 及び LPA1 受容体の *in vivo* 膀胱機能に対する影響が検討された。覚醒ラットシストメトリー試験において、LPA の静脈内持続投与は用量依存的な排尿間隔短縮（頻尿）及び排尿閾値圧低下を引き起こし、ASP6432 処置により LPA 誘発排尿間隔低下は用量依存的に抑制された。NO は膀胱機能の調節にも関与し、L-NAME は頻尿を惹起することが知られていることから、L-NAME 誘発頻尿に対する ASP6432 の作用を検討したところ、L-NAME 処置による頻尿は ASP6432 の用量依存的に改善した。これらの試験結果より、LPA は LPA1 受容体活性化を介し排尿間隔短縮作用（頻尿）を示すこと、また ASP6432 が前立腺・尿道作用に加え頻尿等の膀胱過活動改善作用を示す可能性が示された。

以上の結果から、本論文において生理活性脂質 LPA が LPA1 受容体を活性化し、前立腺・尿道収縮作用、前立腺間質細胞増殖作用、排尿間隔短縮（頻尿惹起）作用といった多様な下部尿路作用を示すことが明らかになった。また、これらの作用はいずれも BPH/LUTS の重要な病態構成要素であることから LPA1 受容体が下部尿路機能調節及びその異常に重要な役割を示すことが示唆された。さらに、ASP6432 が排尿時尿道弛緩作用、膀胱過活動改善作用、前立腺間質増殖抑制作用を併せ持ち、既存薬のアンメットニーズを解決する新規機序の BPH/LUTS 治療薬になることが示唆された。

## 審査の要旨

### 【批評】

本論文では新規 LPA1 受容体拮抗薬 ASP6432 の薬理学的評価を通じて、生理活性脂質 LPA 及び LPA1 受容体の下部尿路組織における役割が検討された。LPA 及び ASP6432 を用いた *in vitro*, *in vivo* 解析を通じ、LPA1 受容体活性化が前立腺・尿道収縮、前立腺間質細胞増殖、膀胱過活動といった幅広い作用を引き起こすこと、また、ASP6432 が LPA 誘発作用のみならず排尿期尿道内圧を低下させ、排尿障害や頻尿を改善することが示された。本論文の知見は、LPA1 受容体の下部尿路組織における新たな役割と共に、

ASP6432 の新規 BPH 治療薬としての可能性を示すものである。

**【最終試験の結果】**

平成31年1月7日、専門委員会において、専門委員会委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、専門委員会委員全員によって、合格と判定された。

**【結論】**

上記の学位論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士（医科学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。