氏名	奥津　紘子
学位の種類	博　士（　生物科学　）
学位記番号	博　甲　第　９４８９　号
学位授与年月日	令和２年３月２５日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
審査研究科	生命環境科学研究科
学位論文題目	タムスロシン塩酸塩の蓄尿症状改善メカニズムの解明

主査	筑波大学教授	理学博士	繁森　英幸
副査	筑波大学教授	博士（農学）	臼井　健郎
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	内海　真生
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	山田　小須弥

論　文　の　要　旨

本論文で著者は、尿道部分閉塞モデルラットや膀胱過伸展解除誘発膀胱過活動モデルラットを作製し、これらを用いてタムスロシン塩酸塩の蓄尿症状改善メカニズムの解明について論述している。タムスロシン塩酸塩は α1 アドレナリン受容体阻害薬であり、1993 年に前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬として上市された。α1 アドレナリン受容体には $\alpha1_A$、$\alpha1_B$ および $\alpha1_D$ の 3 種類のサブタイプが存在することが知られているが、タムスロシン塩酸塩は $\alpha1_A$ に最も選択性が高く、次いで $\alpha1_D$ に活性があり $\alpha1_B$ 選択性は低いことが報告されている。一方で、前立腺肥大症は前立腺の肥大もしくは過収縮に伴い尿道が部分的に閉塞することにより各種症状（排尿症状、蓄尿症状、排尿後症状）が発症する良性疾患であり、中高年男性の排尿障害の主要因となっている。その有病率は非常に高く、また加齢とともに増加するため、高齢化社会において高齢者の生活の質（QOL）に非常に大きな影響を与える疾患である。排尿症状は尿道の部分的閉塞により尿道抵抗が増大することにより排尿が困難となる症状、排尿後症状は排尿が困難であることに伴う残尿の存在により引き起こされる症状である。一方で蓄尿症状は、膀胱の活動性が高まることにより引き起こされる、頻尿、尿意切迫感、夜間頻尿といった症状である。前立腺および前立腺部尿道には $\alpha1_A$ 受容体が多く存在し、前立腺や前立腺部尿道の収縮に関与していることが報告されているため、著者はタムスロシン塩酸塩が $\alpha1_A$ 受容体阻害を介して前立腺部の過剰な収縮を抑制することにより、排尿障害を改善すると考えた。一方で、タムスロシン塩酸塩は臨床において排尿症状のみならず、蓄尿症状も改善することが報告されているが、そのメカニズムについては不明である。蓄尿症状を呈する前立腺肥大症患者や、人工的に尿道の部分閉塞を作成した

前立腺肥大症モデル動物において、膀胱血流の低下や、慢性膀胱血流低下モデル動物において、蓄尿症状につながる変化が起こっていることが報告されている。これらの報告より、膀胱血流の低下が蓄尿症状に関与していること、また α1 受容体は血管平滑筋の収縮調節を担うため、タムスロシン塩酸塩が膀胱血管の収縮抑制作用を持つ可能性があることから、著者は膀胱血流に着目し、タムスロシン塩酸塩の蓄尿症状改善メカニズムの解明を試みた。

まず著者は、前立腺肥大症のモデルである尿道部分閉塞ラット（BOO ラット）と、膀胱過伸展・解除モデルを作製した。BOO ラットは人工的に尿道を部分的に閉塞したモデルであり、2 週間部分閉塞を維持した前立腺肥大症モデルである。著者は作製した BOO ラットにおいて膀胱血流が低下していること、および一回排尿量の低下（蓄尿症状）があることを確認した。また、尿道部分閉塞手術直後からタムスロシン塩酸塩を持続投与することにより膀胱血流低下が抑制され、平均一回排尿量が増加し、排尿回数が減少することを確認した。また、摘出膀胱動脈の mRNA の発現解析を行い、正常ラットおよび BOO ラットにおいて、膀胱動脈には $\alpha1_A$ 受容体の mRNA が最も多く発現することを明らかにした。

次に著者は、器質的変化を伴わない急性の膀胱血流低下および膀胱化活動を呈するモデルとして、膀胱過伸展・解除モデルを作製した。膀胱内に生理食塩液を注入し 2 時間その状態を維持することにより膀胱を過進展させた後に、生理食塩液を除去し過伸展を解除するモデルにおいて、過伸展解除後の膀胱血流量低下と膀胱過活動発現を確認した。また、膀胱過伸展・解除モデル作製の 1 週間前よりタムスロシン塩酸塩を持続投与すると、本モデルにおける膀胱血流低下の抑制と膀胱過活動の改善を見出した。

審　査　の　要　旨

高齢化社会において、高齢者の QOL の維持は社会的に大きな課題であり、加齢に伴って増加する下部尿路の各主症状は QOL に大きな影響を与える疾患である。タムスロシン塩酸塩が前立腺肥大症の排尿症状のみならず蓄尿症状も改善させることは高齢男性に大きなメリットをもたらすものであるが、そのメカニズムを解明することは医師の処方に際して有用な情報となる。また、著者の研究においてタムスロシン塩酸塩が $\alpha1_A$ 受容体優位な血管の血流を増加させる可能性を明らかにした。各種の α1 受容体遮断薬が上市されているが、それぞれのサブタイプ選択性に伴い血圧への影響や血流増加の対象となる臓器が違うと考えられることから、本研究は臓器の血流低下が影響する疾患に対して良好な QOL を与えることを見出した。したがって、本研究成果は医薬品研究開発における QOL 向上に大いに寄与するものと思われる。

令和 2年 1月 21日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。