

## Mirabegron induces relaxant effects via cAMP signaling-dependent and -independent pathways in detrusor smooth muscle

牧, 知子

<https://hdl.handle.net/2324/2236097>

---

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学) , 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名：牧 知子

論 文 名：Mirabegron induces relaxant effects via cAMP signaling-dependent and -independent pathways in detrusor smooth muscle

(膀胱平滑筋における $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬ミラベグロンの cAMP 依存性と非依存性の弛緩メカニズムの解明)

区 分：甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

過活動膀胱 (overactive bladder) は、蓄尿症状の中で、特に尿意切迫感を呈する病態であり、「過活動膀胱とは、尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁は必須ではない」と定義されている。過活動膀胱は生活の質 (QOL) を損なう慢性疾患であり、本邦での疫学調査では、過活動膀胱症状を有する人は約 810 万人にのぼると推定されている。

過活動膀胱の薬物治療において、ムスカリン受容体拮抗薬はその有効性と安全性が確立され、第一選択薬として用いられてきた。しかし、ムスカリン受容体拮抗薬は、全身のムスカリン受容体拮抗作用によって、口内乾燥や便秘などの副作用症状を呈することがあり、それにより服薬継続ができない場合がある。また、ムスカリン受容体拮抗薬のみでは、過活動膀胱症状に対する効果が不十分な症例も認められている。そこで、ムスカリン受容体拮抗薬とは作用機序が異なる $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬ミラベグロンが開発された。今回、私たちはミラベグロンの弛緩作用メカニズムに着目した。ヒト及びブタの膀胱平滑筋において、選択的 $\beta_3$ アドレナリン受容体拮抗薬の存在下でもミラベグロンの弛緩作用を認めたため、 $\beta_3$ アドレナリン受容体を介する経路以外に膀胱平滑筋を弛緩に導く経路がある可能性を考えた。ヒト、ブタ膀胱平滑筋の新鮮標本と膜脱膜化標本を用いて、ミラベグロンがどのように膀胱平滑筋に対して弛緩作用を働くか検討した。その結果、ミラベグロンの弛緩効果は、 $\alpha$ トキシン膜脱膜化標本において、PKA 阻害薬の H-89 ではわずかに抑えられ、アデニル酸シクラーゼ阻害薬ではほとんど抑えられなかった。 $\beta$  エスチン膜脱膜化標本においては、ミラベグロンは顕著な弛緩効果を認めたが、cAMP はほとんど弛緩効果を認めなかった。これらの結果はミラベグロンが $\beta_3$ アドレナリン受容体を介さずに、直接ミオシン軽鎖キナーゼの脱リン酸化に作用している可能性を示唆した。本研究では、ヒト、ブタ膀胱平滑筋において、ミラベグロンは $\beta_3$ アドレナリン受容体を介する弛緩作用と、 $\beta_3$ アドレナリン受容体を介さない弛緩作用経路があることを明らかにした。