

論文題目 トラマドール塩酸塩の下部尿路機能に関する薬理学的研究

審査内容

本論文は、がん性疼痛の治療薬として知られる薬物であるトラマドールに関して、その下部尿路機能に対する作用を詳細かつ多角的に研究した結果を提示している。申請者はまず、マウスおよびラットを用いて、膀胱炎や頻尿を評価する上で有用なモデルとして汎用されているシクロホスファミド誘発膀胱炎モデルを作製し、トラマドールの作用を検討した。その結果、トラマドール(1-10 mg/kg、経口)がシクロホスファミドにより誘発されるマウスの膀胱痛関連行動を用量依存的に抑制すること、またラットにおいては3 mg/kg (静注)の用量で排尿間隔を著明に延長することを見出した。加えて、ナロキソンによる拮抗実験から、トラマドールの排尿間隔延長効果にはオピオイド受容体が関与することを示した。続いて申請者は、膀胱炎と並んで重要な下部尿路疾患である腹圧性尿失禁に着目し、従来の動物モデルにおいては腹圧性尿失禁による尿漏れの経時的な評価が困難であることを踏まえて、ラットの腹筋電気刺激により誘発される一過性の膀胱内圧上昇に伴う尿漏れを定量する、という新規の薬効評価法を確立した。また、作製したモデルを用いて、尿失禁治療効果を有することが知られる既存薬物(デュロキセチンおよびWAY-161503)の効果を調べ、本モデルが定量的かつ経時的な薬効評価に適した実験系であることを示した。最後に申請者は、自身の確立した腹圧性尿失禁モデルも含めて3種類の評価系を用い、ラットの尿禁制機能に対するトラマドールの効果を調べた。その結果、トラマドールが尿道内圧(1-10 mg/kg、静注)および尿漏出時膀胱閾値圧(1-5 mg/kg、静注)を用量依存的に亢進するのに加え、5 mg/kg (静注)の用量で尿漏れ量を減少させることを明らかにした。さらに、尿漏出時膀胱閾値圧および尿漏れ量に対するトラマドールの効果がナロキソンにより拮抗されることや、モルヒネがトラマドールと同様の効果を示すことから、トラマドールの作用の発現におけるオピオイド受容体の関与を示した。これらの知見はいずれも、トラマドールが下部尿路疾患に対する新たな治療の選択肢の一つとして有用であることを示唆する重要な内容を含んでいる。また申請者は、自身の研究に関連する諸分野の知識を広く有しており、その知識に基づいて綿密な研究を遂行し、新知見を得るに至った。以上のことから、本申請論文は博士(薬学)の学位授与に値するものと判断された。

審査委員 薬物活性学分野 教授 香月 博志



審査委員 環境分子保健学分野 教授 高濱 和夫



審査委員 薬学生化学分野 教授 杉本 幸彦

