



Title	パーキンソン病モデル動物を用いた下部尿路機能障害に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	東郷, 未緒
Description	配架番号 : 2841
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15907号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92401
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TOGO_Mio_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 東郷 未緒

主査 教授 神谷 温之
審査担当者 副査 教授 吉川 雄朗
副査 教授 渡利 英道

学 位 論 文 題 名

パーキンソン病モデル動物を用いた下部尿路機能障害に関する研究
(Study on the lower urinary tract dysfunction using animal models of
Parkinson' s disease)

本研究はパーキンソン病モデル動物に対して過活動膀胱治療薬である選択的 β_3 アドレナリン受容体作動ビベグロンと、抗パーキンソン病治療薬であるモノアミン酸化酵素 B 阻害薬ラサギリンを投与し、パーキンソン病に伴う自律神経障害の一つである排尿障害への薬理効果を調べたものである。ビベグロンは膀胱の β_3 受容体と結合し排尿間隔の延長を示した。また、ラサギリンはモノアミン酸化酵素を阻害してドーパミン量の低下を抑制し、ドーパミン量の改善によって排尿間隔が延長することを確認した。このことから、パーキンソン病に伴う過活動膀胱症状に対してもビベグロンが有効であること、ラサギリンによって過活動膀胱症状も改善する可能性があることが示唆された。

審査にあたり、副査の吉川雄朗教授からビベグロンがどのように効いて排尿間隔の延長に至ったと考えるかという質問があり、申請者はビベグロンが膀胱平滑筋の β_3 アドレナリン受容体に直接作用して膀胱平滑筋を弛緩させたため、蓄尿量が増えて排尿感覚が延長したと回答した。また、ラサギリンはこれまでにどのような報告があり、どの点において自分の実験が異なるのかという質問があり、申請者はこれまでに臨床では2報あり、過活動膀胱症状が改善したと報告があった。動物においても排尿間隔の延長を認めたと報告があったが、それ以上の報告がなく、尿道機能に関しては報告がなかったので、本実験では膀胱機能に加えて尿道機能に関して調べたと回答した。さらに、ラサギリンはなぜ排尿間隔を延長させたのかという質問があり、申請者はラサギリンによりモノアミン酸化酵素 B が阻害され線条体におけるドーパミン代謝が阻害された結果ドーパミン濃度が上昇し、ドーパミンが D1 受容体を刺激して排尿反射の抑制が起こるため排尿間隔の延長に至ったと回答した。

続いて副査の渡利英道教授から、今回の結果から排尿間隔は延長したが排尿時の膀胱内圧が下がったので排尿が悪くなった印象を受けるが、悪くなっていないのかと質問があり、申請者は膀胱内圧は下がったが、残尿が増えておらず、尿道内圧の亢進もなかったため排尿効率に大きな影響は及ぼしていないのと考えていると回答した。また、排尿時の膀胱内圧が下がったことは予期していなかったようだが、どうして下がったと思うかという質問があり、申請者は既報ではビベグロンがムスカリン受容体と結びつくことだったので作用が増強された可能性を考えたが、そのことに対して追加の実験を行っていないため作用の

増強なのか、別の要因なのか言及できていないと回答した。さらに、頻尿と診断をするのはトイレ回数を聞いているのかと質問があり、過活動膀胱は症状症候群のため患者さんのトイレが近いという訴えと、排尿回数を記録する排尿日誌によって判断されていると回答した。最後に、パーキンソン病患者が泌尿器科を受診することがあるのかと質問があり、臨床ではパーキンソン病の病初期に頻尿を訴えて泌尿器科を受診する方が多く、頻尿の治療過程でパーキンソン病が疑われ、神経内科に紹介されパーキンソン病と診断される方が一定数いるため、まず泌尿器科にかかることは稀ではないと回答した。

最後に主査の神谷温之教授から、ビベグロンを静注にした理由は何かと質問があり、膀胱に直接作用する点と、既報においても静注を行なっていたためと回答した。6-OHDA をなぜ両側に投与しなかったのか、片側のみに投与した理由について質問があり、片側投与において手技が確立していること、研究室内においても片側投与で結果が出ていることから、片側投与を行なったと回答した。6-OHDA を線条体に投与しなかった理由について質問があり、臨床では黒質緻密部の障害からパーキンソン病に至るため、病態を再現するために黒質に投与したと回答した。

この論文は、パーキンソン病モデル動物に対して過活動膀胱治療薬である選択的 $\beta 3$ アドレナリン受容体作動ビベグロンと、抗パーキンソン病治療薬であるモノアミン酸化酵素B 阻害薬ラサギリンの排尿障害への薬理効果を調べたものである。パーキンソン病に伴う過活動膀胱症状に対して有効である可能性を示した点で高く評価され、今後のパーキンソン病治療における排尿症状の改善に資することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。