

【目的】過活動膀胱に用いられる抗コリン薬は、膀胱のムスカリン性受容体 (mAChR) に結合し作用を発揮するが、全身性副作用を発現するリスクがあることから標的臓器への選択性が重要となる。過活動膀胱治療薬であるイミダフェナシン (Imida) はラットを用いた薬理実験より、唾液分泌に比べ膀胱収縮を低用量で抑制することから膀胱選択性を示すが報告されている。本研究では、Imida の膀胱選択性のメカニズムを明らかにする目的で、ラットにおける mAChR 結合動態と体内動態の関係について精査した。【方法】Imida をラットに経口投与後 1-12 時間に各臓器を摘出し、これより調製した受容体標品を用いて、mAChR の標識リガンドである [³H]NMS を用いるラジオレセプターアッセイにより特異的結合を測定した。また、Imida 経口投与ラットの血清、膀胱及び顎下腺の組織中 Imida 濃度を測定した。臨床用量の Imida 内服ヒトにおける尿中とほぼ同濃度の Imida を膀胱内投与したラットにおいて膀胱 mAChR 結合活性を測定した。【結果】Imida (0.5, 2.0 mg/kg) の経口投与により、脳を除く各組織において [³H]NMS 特異的結合の K_d の有意な増加、すなわち mAChR 結合活性が認められた。この膀胱 mAChR 結合は顎下腺や心臓の場合と比較して長時間持続した。同用量の Imida 経口投与後 1-12 時間における Imida のラット膀胱組織内濃度は、血清及び顎下腺組織内濃度と比較して高かった。Imida (30-3000 nM) の膀胱内投与により膀胱 mAChR 結合活性が認められた。【考察】Imida は血清や顎下腺と比較して膀胱に対して高濃度に分布することにより、膀胱 mAChR に対し選択的に結合することが推察された。また、Imida は血中に加え尿中から膀胱組織内に直接移行し、膀胱受容体に結合することが示唆された。