



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	第 296 号
氏名	塩田 有史
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	食品成分 L-Citrulline が男性性機能に及ぼす影響の薬理学的研究
論文審査担当者	主査： 湯浅 博昭 副査： 木村 和哲, 山村 寿男, 中村 克徳

氏名	しおた あるふみ 塩田 有史
学位の種類	博士（薬学）
学位の番号	薬博第 296 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	食品成分 L-Citrulline が男性性機能に及ぼす影響の薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 湯浅 博昭 (副査) 教授 木村 和哲・准教授 山村 寿男・准教授 中村 克徳

#### 論文内容の要旨

L-Citrulline (L-Cit) は、スイカの果汁から単離された遊離アミノ酸である。また、L-Cit はスイカの他、キュウリ、メロンなどの食品に多く含まれ、医薬品や健康補助食品として海外では広く利用されている。L-Cit の摂取は、血中一酸化窒素 (NO) 濃度を上昇させることで、様々な生理機能を有することが報告されている。そして、この血中の NO は男性性機能である勃起機能においても重要な役割を果たすため、L-Cit 摂取による NO 産生増加が、勃起機能にも影響を与える可能性が考えられる。

勃起には、陰茎海綿体平滑筋の弛緩が不可欠であるが、この調節には、NO/cyclic guanosine monophosphate (cGMP) 系が重要な役割を担っている。NO は、グアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP 濃度を上昇させ、陰茎海綿体平滑筋を弛緩させる。この結果、陰茎への流入血液量が増加し勃起が生じる。何らかの要因で十分な陰茎海綿体平滑筋の弛緩が得られない場合、勃起障害 (ED) となる。ED の治療には、通常シルデナフィルやバルデナフィルなどのホスホジエステラーゼ (PDE) -5 阻害薬が使用される。PDE-5 阻害薬は一定の臨床効果が得られているが、内分泌性 ED、動脈性 ED においては PDE-5 阻害薬の効果が不十分な症例が多い。この一因として、勃起に必要な NO の供給不足があげられる。そこで内分泌性 ED 及び動脈性 ED モデルラットを作製し、L-Cit 経口投与により NO 供給を改善することによる勃起機能に対する効果を検討した。

まず、両側精巣摘出による内分泌性 ED モデルラットに対する L-Cit 経口投与の効果について検討した。その結果、L-Cit の経口投与により勃起機能に改善が見られることを明らかにした。また、L-Cit の経口投与により、血中 L-Cit 濃度及び血中 L-Arg 濃度が有意に上昇し、血中 NO 濃度も上昇傾向がみられた。加えて、陰茎の組織学的解析では、陰茎海綿体の平滑筋/膠原繊維の比率が改善していた。このことから、内分泌性 ED に対して、L-Cit の経口投与は NO 供給の改善に伴い勃起機能、陰茎組織に改善効果を与えることが示唆された。

次に、動脈性 ED モデルラットを用いて L-Cit の効果について検討した。動脈性 ED モデルにおいても L-Cit の経口投与により勃起機能の改善効果が認められた。また、L-Cit の経口投与により、血中 NO 濃度が有意に上昇した。加えて、陰茎の組織学的解析では、陰茎海綿体の平滑筋/膠原繊維の比率の改善が見られた。動脈性 ED においても内分泌性 ED 同様 L-Cit の経口投与により、血中 NO 濃度の上昇と陰茎組織構造の改善が伴った勃起機能の改善効果が示唆された。

以上より、内分泌性 ED、動脈性 ED の双方において、勃起機能が L-Cit 経口投与により改善されることが示唆された。

また、L-Cit 経口投与は、全身血圧の低下といった副作用は認められず、動脈性 ED 及び内分泌性 ED において、安全かつ簡便な ED 治療法として期待される。本研究により、L-Cit 経口投与の内分泌性 ED、動脈性 ED への改善効果とその作用機序の一端が明らかとなった。

### 論文審査の結果の要旨

ED の治療には PDE-5 阻害薬が使用されるが、無効症例が存在する。申請者は、この原因として上流の NO の不足を考え、不足した NO を補い、勃起機能を改善できる可能性を予想した。NO を補う方法として、NO 産生の原料となる L-Arginine の血中濃度を効率的に上昇させる方法を検討した。L-Arginine は、経口摂取後、腸内細菌や肝初回通過によって大部分が代謝されるため、L-Arginine の経口摂取では、効率よく血中の L-Arginine 濃度を上昇させることができず、NO 産生を増加させることが困難となる。一方、L-Citrulline は、腸管から吸収された後、腎臓で速やかに L-Arginine に変換され、L-Arginine を直接摂取するよりも効率的に血中 L-Arginine 濃度を上昇させ NO 産生を増加させる。この L-Citrulline 経口摂取の NO 産生増加の優位性に注目し、L-Citrulline 経口摂取が ED 治療に対して検討された。

そして、内分泌性 ED、動脈性 ED について、各々の ED モデルラットを作成し、L-Citrulline 経口投与の勃起機能改善効果を明らかにした。さらに、この作用機序として、NO 産生の増加及び陰茎海綿体の平滑筋/膠原繊維の比率の改善が関与することも示した。また、L-Citrulline 経口投与は、全身血圧の低下といった副作用は認められず、安全かつ簡便な ED 治療法として期待された。

上述の様に、本論文は内分泌性 ED、動脈性 ED の 2 つのモデルにおいて L-Citrulline 経口投与の勃起機能に対する改善効果を見出し、その作用機序の一端を明らかにしていることから、学術上、医療応用上、貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は、本論文が博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認めた。