



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	第 300 号
氏名	片岡 智哉
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	勃起障害に対する Androgen 補充療法の有効性の研究
論文審査担当者	主査： 藤井 聡 副査： 木村 和哲, 林 秀敏, 今泉 祐治

氏名	かたおか ともや 片岡 智哉
学位の種類	博士（薬学）
学位の番号	薬博第 300 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	勃起障害に対する Androgen 補充療法の有効性の研究
論文審査委員	(主査) 教授 藤井 聡 (副査) 教授 木村 和哲・教授 林 秀敏・教授 今泉 祐治

論文内容の要旨

Testosterone などの androgen の低下によって引き起こされる勃起障害 (erectile dysfunction; ED) は、一般に内分泌性 ED と呼ばれるが、その発症メカニズムは未だ完全には解明されていない。そこで、内分泌性 ED の治療に応用できるような、種々の内分泌性 ED モデルラット (過剰な estrogen レベルによる androgen 低下モデル、2 型糖尿病に伴う androgen 低下モデル、去勢による androgen 低下モデル) を用い、勃起機能に対する androgen 補充療法 (androgen replacement therapy; ART) の有効性を検討し、生理学的、薬理的、分子生物学的、組織学的手法を用いて、ART の作用メカニズムの解明を行った。

ラットに estrogen を皮下投与し過剰な estrogen レベルを引き起すと、ネガティブフィードバックにより androgen が低下し、ED を発症した。この過剰な estrogen 状態では、ART を施行して androgen レベルを正常にしても ED は改善しなかった。摘出した陰茎海綿体を用いた収縮弛緩実験から、高 estrogen 状態では、Rho-kinase 経路が亢進し平滑筋の弛緩反応が阻害され、ART の効果も阻害されることを示した。

また、2 型糖尿病モデルラットである Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットにおいても androgen 欠乏症が引き起こされた。また、血清中の triglyceride の上昇や IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカインの mRNA 発現が上昇し、陰茎海綿体の内皮機能障害および組織構造の変化をもたらし、ED を発症した。一方、この OLETF ラットに対し ART を施行すると、血清中の triglyceride の低下や、IL-6 や TNF- α の mRNA 発現を抑制した。さらに陰茎海綿体における eNOS や Sirt1 などの抗炎症作用を示す物質の mRNA 発現を増大した。その結果、陰茎海綿体の内皮機能障害および組織構造を改善し、勃起機能が改善することを示した。

ラットを去勢し、androgen を低下させると ED を発症した。Real-time PCR 法により去勢ラットの陰茎海綿体では NADPH oxidase の発現上昇が観察され、さらに IL-6 や iNOS の発現上昇も観察された。(ART は?) このことから、androgen が低下すると酸化ストレスが発生し陰茎海綿体内に炎症を生じさせ、勃起機能を低下させることが示された。つまり、androgen は勃起機能の維持に対して必要なものであり、その一つの経路として炎症抑制に関わるメカニズムが重要な役割を果たしていることが示唆された。

以上より、本論文は過剰な estrogen レベルによる androgen 低下に伴う勃起障害に対しては ART が効果を示さないこと、2 型糖尿病を伴うモデルラットにおける androgen 低下時の勃起障害に対して ART が効果を示すこと、及び去勢ラットにおける androgen 低下時の勃起機能に対する ART の効果は抗炎症作用を示すことの観点から明らかにした。

論文審査の結果の要旨

申請者は、種々の内分泌性勃起障害（ED）モデルラットを用い、勃起機能に対する Androgen 補充療法（androgen replacement therapy; ART）の有効性を検討し、生理学的、薬理的、分子生物学的、組織学的手法を用いて、ART の作用メカニズムの解明を行った。過剰な Estrogen レベルによる Androgen 低下に伴う勃起障害に対しては ART が効果を示さないこと、2 型糖尿病を伴うモデルラットにおける Androgen 低下時の勃起障害に対して ART が効果を示すこと、及び去勢ラットにおける Androgen 低下時の勃起機能に対する ART の効果を抗炎症反応の観点から初めて明らかにしたものであり、名古屋市立大学の学位論文に値すると認めた。