







Correcting imbalance of sex hormones by a phosphodiesterase 5 inhibitor improves copulatory dysfunction in male rats with type 2 diabetes

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2020-09-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 糸賀, 明子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/00028496

学位論文審査の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏 名	いとが あきこ 糸賀 明子
学位論文題目	Correcting imbalance of sex hormones by a phosphodiesterase 5 inhibitor improves copulatory dysfunction in male rats with type 2 diabetes (2型糖尿病ラットにおいて PDE-5 阻害薬は性ホルモンバランスを是正し性行動障害を改善する)		
審査委員	主査	吉 田 好 雄	
	副査	石 塚 全	
	副査	積 山 修	
<p>2型糖尿病患者の性機能障害の背景には hypogonadism が存在し、特に libido 低下に伴う性行動障害は難治とされている。Phosphodiesterase 5 (PDE5) 阻害薬は勃起障害や前立腺肥大症の治療薬として糖尿病患者においても使用されているが有効性は低い。今回、通常飼料の過食により2型糖尿病を発症する Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットに、PDE 5 阻害薬タダラフィルの連日長期投与を行い、性ホルモンバランス、性機能、特に性行動について検討した。</p> <p>OLETF ラットと、その対照として Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) ラットを 36 週齢まで飼育し、腹腔内脂肪の計量を行った。その後、タダラフィルもしくは生理食塩水を 12 週間経口投与し、再び腹腔内脂肪の計量を行った。また、血糖値、インスリン値、LDL-コレステロール値の他、ラット用 ELISA キットを用いて総テストステロン、遊離テストステロン、エストラジオール、下垂体ホルモン、各種アディポカインも測定した。性行動は、発情期雌性 SD ラットとのマウントをビデオ撮影して解析した。</p> <p>その結果、OLETF ラットは LETO ラットと比較し、36 週齢時点ですでに過体重、耐糖能異常、脂質異常を認めていた。腹腔内脂肪量は生食 12 週投与群で増加し、総テストステロン、遊離テストステロンは低下、エストラジオールは増加を認めた。一方、タダラフィル 12 週投与により腹腔内脂肪量は明らかに減少し、48 週齢では 36 週と比較して総テストステロン、遊離テストステロンは上昇し、エストラジオールは低下した。生食投与群では血中 Luteinizing hormone (LH) に変化はなかったが、タダラフィル投与群では LH の上昇を認めた。また、生食投与群では TNF-α、IL-6、MCP-1 などのアディポカインは増加し、レプチン、アディポネクチン、IL-4、IL-10 は低下した。一方、タダラフィル投与群では、前者は低下し、後者は上昇した。性行動はマウントまでの時間(マウント潜時)で評価した。生食投与群ではマウント潜時は延長したが、タダラフィル投与群ではマウント潜時に変化はなかった。つまり、性行動の悪化を防いだと考えられる。マウント回数は有意差を認めなかった。</p> <p>エストラジオール高値の環境下ではテストステロンが上昇しても性行動は改善しないと報告されている。今回タダラフィルの 12 週投与によってエストラジオールが低下したため性行動の悪化を防ぐことができたと考えた。血中の TNF-α は下垂体 LH 分泌を抑制するとされているが、タダラフィルは脂肪細胞由来の悪玉アディポカインの 1 つである TNF-α を低下させてテストステロンを増加させたと考えられ、また、脂肪細胞のアロマトラーゼも減少する結果エストラジオールが減少したと推測した。</p> <p>糖尿病患者の増加は世界的傾向であり、その性機能障害も有効な治療法がなく深刻な問題である。PDE 5 阻害薬を長期に投与することで性ホルモンバランスを改善(テストステロン増加、エストラジオール低下)させ、性行動の悪化を防止した本研究の知見は、これらの患者にとって福音となると考えられ、本学学位論文として十分価値あるものと認める。</p>			
(令和 2 年 6 月 4 日)			

最終試験の結果の要旨

<p>※ 整理番号</p>		<p>ふりがな 氏 名</p>	<p>いとう あきこ 糸賀 明子</p>
<p>学位論文題目</p>	<p>Correcting imbalance of sex hormones by a phosphodiesterase 5 inhibitor improves copulatory dysfunction in male rats with type 2 diabetes (2型糖尿病ラットにおいて PDE-5 阻害薬は性ホルモンバランスを是正し性行動障害を改善する)</p>		
<p>審査委員</p>	<p>主査 副査 副査</p>	<p>吉田好雄 石塚 全 横山 修</p>	  
<p>上記の者に対し、 白 頭 により、学位論文を中心とした関連分野について試問 筆 答 を行った結果 合 格 と判定した。 不合格</p> <p style="text-align: right;">(令和 2年 6月 4日)</p>			