

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

学位論文の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏名	いとう 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)		
<p><目的> 現在、日本では糖尿病患者は予備軍をあわせ、1000万人いると言われ、年間の医療費は1兆2196億円かかっていると言われている。また、2型糖尿病患者では明らかにテストステロンが低いと言われており、そのような患者の性機能障害は難治性である。性機能障害は男性糖尿病患者のQOLを大きく低下させている。Phosphodiesterase 5(PDE5)阻害薬はEDや前立腺肥大症治療薬として使用されており、糖尿病患者においても広く使用されている。しかし、実際には糖尿病患者の性機能障害では必ずしもPDE5阻害薬が奏功する訳ではない。今回、我々は、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、PDE5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><方法> OLETFラット24匹、その対照として Long-Evans Tokushima Otsuka(LETO)ラット24匹を36週齢まで飼育。36週齢時点で8匹ずつ腹部大動脈より採血し、また腹腔内脂肪(腸間膜脂肪、精巣周囲脂肪、腎臓周囲脂肪)の計量を行った。残りのそれぞれ16匹にはタダラフィルもしくは生理食塩水を12週間経口投与し、48週齢で同様に採血、腹腔内脂肪の計量を行った。ラットは6群に分けて検討した。ラット用ELISAキットで総テストステロン、遊離テストステロン、エストラジオール、下垂体ホルモンを測定した。血糖値やインスリン値、LDL-コレステロール、各種アディポカインも測定した。性行動は、メスのSDラットにエストラジオールを5日間筋注し、膣スメアで発情期であることを確認した上で、それぞれのケージに入れ、18時から翌朝9時まで観察した。これを36、48週齢時に行なっている。</p> <p><結果> 36週齢のLETOラットとOLETFラットを比較するとOLETFラットは36週齢時点ですでに過体重、耐糖尿異常、脂質異常を認めていた。48週齢のOLETFラットにおいては、36週齢時点と比較して、タダラフィル投与により総テストステロン、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。生理食塩水投与群では血中Luteinizing hormone(LH)濃度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。そのほかの血液検査データでは、生理食塩水投与群で血糖値の上昇、血中LDLコレステロールの上昇、血中中性脂肪の上昇を認めた。しかし、タダラフィル投与群ではこの3項目は生理食塩水投与群に比べ低値であった。また、生理食塩水投与群では Tumor necrosis factor-α (TNF-α)、IL-6、Monocyte chemoattractant Protein-1(MCP-1)、いわゆる悪玉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、いわゆる善玉アディポカインは低下した。タダラフィル投与群では、生理食塩水投与群に比べて悪玉アディポカインは低下し、善玉アディポカインは上昇した。腹腔内脂肪量は生理食塩水投与群で増加し、タダラフィル投与群では生理食塩水投与群に比べて腹腔内脂肪量は明らかに少なかった。性機能はマウントまでの時間(マウント潜時)で評</p>			

価した。生理食塩水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。

<考察>

タダラフィルには cGMP を増加し、ライディッヒ細胞内のミトコンドリアへのコレステロール取り込みを促進させ、テストステロンを上昇させるという直接的な作用があることはこれまでも報告されている。今回の実験結果からは下垂体を介した間接的な作用も有しているのではないかと考察する。循環血液中の TNF- α が増加すると下垂体からの LH 分泌を低下させると報告されている。タダラフィルは白色脂肪細胞内での NO や cGMP を増やし、ミトコンドリアの合成を誘導、Mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP-1) の量を増やすことで白色脂肪細胞をベージュ化することが解明されている。したがって白色脂肪細胞から出る悪玉アディポカインの1つである TNF- α が低下するが、これにより LH が上昇、テストステロンが上昇したと考える。また、白色脂肪細胞がベージュ化することで脂肪が燃焼され脂肪量は減少、アロマトラーゼも減少し、エストラジオールが減少したと考えられる。エストロゲン高値の環境ではいくらテストステロンを上昇させても性行動は改善しないと報告されており、今回、タダラフィル投与によってエストラジオールも低下したことで性行動の悪化を防ぐことができたと考える。

<結論>

タダラフィルは2型糖尿病のモデルラットである OLETF ラットの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)し、性行動の悪化を防止した。性ホルモンバランスの改善には、タダラフィルが白色脂肪細胞を減少させ、アロマトラーゼ や悪玉アディポカインの産生量を減少させたことも起因していると考えられ、性ホルモンバランス改善は性機能、特に性行動の悪化防止ももたらしたと考える。

備考 1 ※印の欄は、記入しないこと。

2 学位論文の要旨は、和文により研究の目的、方法、結果、考察、結論等の順に記載し

2,000 字程度にまとめタイプ等で印字すること。

3 図表は、挿入しないこと。