

機関番号：13401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591895

研究課題名（和文）心理ストレス反応に起因する中枢性性機能障害におけるメラノコルチン系の役割

研究課題名（英文）Role of melanocortin system on psychologically suppressed masculine sexual behavior

研究代表者

三輪 吉司 (MIWA YOSHIJI)

福井大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10209968

研究成果の概要（和文）：雄性ラットを対象に、脳内の神経・内分泌系の一部であるメラノコルチン系や視床下部-下垂体-副腎皮質系に作用するメラノコルチン受容体作動薬や corticotropin-releasing factor 受容体拮抗薬が心理ストレス負荷によって低下した雄性性行動を改善させる可能性を見いだした。また心理的ストレス反応の性行動活性への影響のメカニズムの一端を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Our study revealed that sexual behavior suppressed by psychological stress could be recovered with a melanocortin receptor agonist or a corticotropin-releasing factor receptor antagonist in male rats. We clarified a part of the mechanism of sexual behavior suppression in response to psychological stress.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：心理ストレス、アンドロロジー、生殖行動、メラノコルチン系、レプチン、Corticotropin releasing factor 受容体

1. 研究開始当初の背景

(1) われわれはこれまで基礎的臨床的に心理的ストレスと男性性機能障害について検討してきた。一般男性を対象にした調査では勃起障害、性欲減弱などの男性性機能障害が青壮年期で増加していることが明らかになり、特に心理的ストレスの程度と男性性機能障害の程度に有意な正の相関がみられた（日本アンドロロジー学会第24回学術大会、2005年7月）。また雄性ラットを用いた検討では心理的ストレスが mounting、intromission といった雄性性行動を抑制さ

せること、視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA axis) を活性化させること、および視床下部弓状核でのメラノコルチン産生を促進させるとされるレプチンの血中濃度を減少させることなどを確認した（日本性機能学会学術総会、2005年9月）。

(2) メラノコルチンは視床下部や下垂体中葉その他の末梢組織で産生され、内分泌的あるいは傍分泌的に多様な生理現象を調節するペプチドホルモンの1グループで、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) とメラニン細胞刺激ホルモン (melanocyte-stimulating hormone:

α -, β -, γ -MSH) からなり、いずれも proopiomelanocortin (POMC) を前駆体とする。視床下部弓状核の POMC ニューロンにはレプチン受容体が存在し、レプチンは POMC 産生を促進する。メラノコルチン受容体 (melanocortin receptor: MC-R) は G 蛋白共役受容体で、5 種類のサブタイプ (MC1R~MC5R) があり、哺乳類のさまざまな組織での発現が報告されている。メラノコルチンの機能として食行動抑制/代謝亢進、メラニン合成、副腎皮質刺激が知られ、さらに近年 MC3R/4R 作動薬 (Melanotan II) に性欲亢進/勃起誘発作用があることが明らかになってきた (Ann NY Acad Sci. 994:96-102, 2003.、Int J Impot Res. 16:135-42, 2004.)。

2. 研究の目的

(1) 以上よりわれわれはレプチン-メラノコルチンの系が心理的ストレスと生殖行動に深く関わっているのではないかと推察した。そこで以下の事柄を明らかにしたいと考えた。

(2) 心理的ストレスで抑制された雄性性行動が MC3R/4R 作動薬投与で回復するのか。あるいは MSH の前駆体である POMC の産生を促進するレプチン補充で回復するのか。さらにこれらの神経経路に関与する他の神経伝達物質やホルモンについてはどうか。

3. 研究の方法

(1) 概要: 心理ストレス負荷ラットを対象に行なった。低下した雄性性行動に対する MC3R/4R 作動薬投与の影響をまず行動学的に評価した。またレプチン補充による変化も観察した。これらの結果を踏まえ後述するようにさらなる検討を加えた。

(2) ラットに対する心理的ストレス負荷方法

① コミュニケーションボックス法: 透明なプラスチックで区切られた 9×9 の区画に 1 匹ずつラットを配置し、交互の床に電気刺激を加える。隣接する被電気刺激ラットの跳躍、悲鳴を観察させることにより心理ストレスを負荷する。ストレス負荷を 1 分間に 10 秒間、2 時間加え、これを 5~10 日間連続する。

② 水回避ストレス: 水を張ったプールを中心に水面上に少し出る高さで 1 匹分の面積しかない台を置き、その上にラットを 2 時間置く。

(3) 性行動評価方法 (性行動テスト)

エストラジオール投与などにより発情させた雌性ラットを被験ラットのケージ内に導入し性行動を 20 分間観察する。観察した項目は以下の通りである。

Mount latency (ML): 雌性ラット導入から最初の mount までの時間

Intromission latency (IL): 雌性ラット導入から最初の intromission までの時間

Ejaculation latency (EL): 最初の intromission から ejaculation までの時間

Postejaculatory interval (PEI): ejaculation から次の intromission までの時間

(4) 内分泌学的検討

ハロセン麻酔下に下大静脈より採血する。検討項目: leptin、ACTH、corticosterone、testosterone など

(5) 主要使用薬剤

MC3R/4R 作動薬: Melanotan II (Sigma社製)

レプチン (Sigma社製)

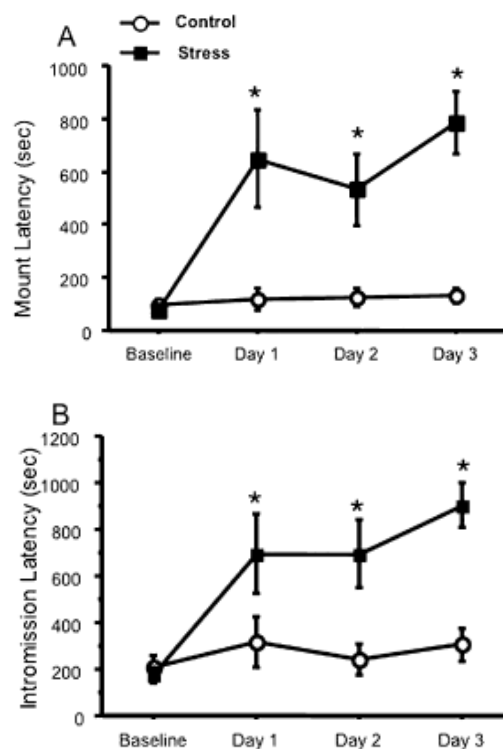
非選択的 CRF 受容体拮抗薬: astressin (Sigma社製)

4. 研究成果

(1) 心理ストレス負荷による雄性ラットの性行動減弱

コミュニケーションボックス法、水回避ストレスともに対照群に比べ心理ストレス負荷群で有意に ML 延長、IL 延長などの性行動減弱が観察された。

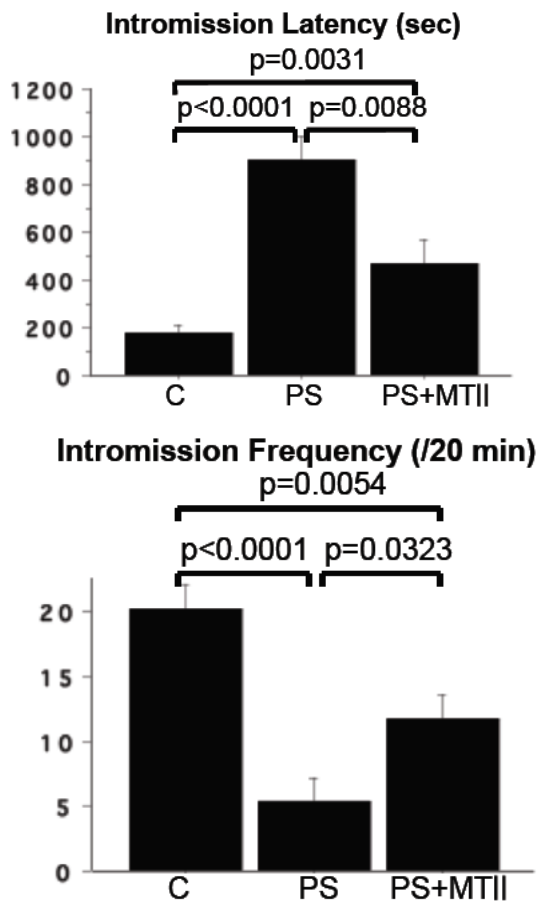
下のグラフは水回避ストレスを 3 日間連続負荷した際の性行動の変化である。



(2) 心理ストレス負荷により減弱した雄性ラット性行動に対するメラノコルチン受容体 (MC3R/4R) 作動薬 (Melanotan II) 投与の影響

心理ストレス負荷により減弱した雄性ラ

ット性行動は Melanotan II 腹腔内投与により有意に回復した。しかし投与量、投与タイミング、投与経路などの条件を変えても、対照群のレベルへの回復は認められなかった。



C: control group (n=16)
 PS: psychological stress loading group (n=16)
 PS+MT II: psychological stress loading and Melanotan II administration group (n=10)

(3) 血中レプチンと性行動の関連

MC3R/4Rに作用するペプチドホルモンであるproopiomelanocortin (POMC)やagouti-related protein (AgRP)を産生分泌する視床下部弓状核に作用するレプチンに着目した。レプチンは主に脂肪細胞で産生・分泌されるホルモンで体重、代謝そして生殖に関わっており、やせや飢餓、運動ストレス、心理ストレスなどの各種ストレス負荷によって減少することが知られている。そこで対照群、心理ストレス負荷群で雄性ラット生殖行動と血中レプチン濃度を検討した。

①血中レプチン濃度

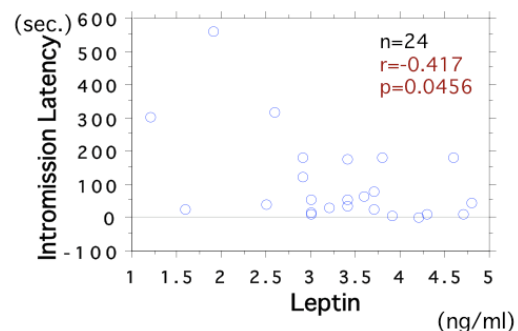
対照群に比べ心理ストレス負荷群で有意に減少した。

血中濃度

	Control	Stress	P value
Latency	34.7±57.1	203.5±165.4	0.008
Total T	3.4±2.5	2.8±1.6	0.477
Free T	15.5±13.0	13.6±8.0	0.670
DHEA-S	88.1±20.0	68.4±25.1	0.037
LH	1.9±0.4	1.7±0.4	0.279
FSH	14.3±1.8	12.8±2.1	0.060
Estradiol	9.5±3.3	10.3±2.4	0.514
Corticosterone	540.8±122.5	644.5±83.6	0.019
GH	19.8±21.0	34.3±56.4	0.396
Leptin	4.1±0.2	3.0±0.2	0.001
体重増加率(%)	16.1±3.2	11.2±2.3	0.2236

②血中レプチン値と性行動

性行動活性と血中レプチン値は有意な相関がみられた。

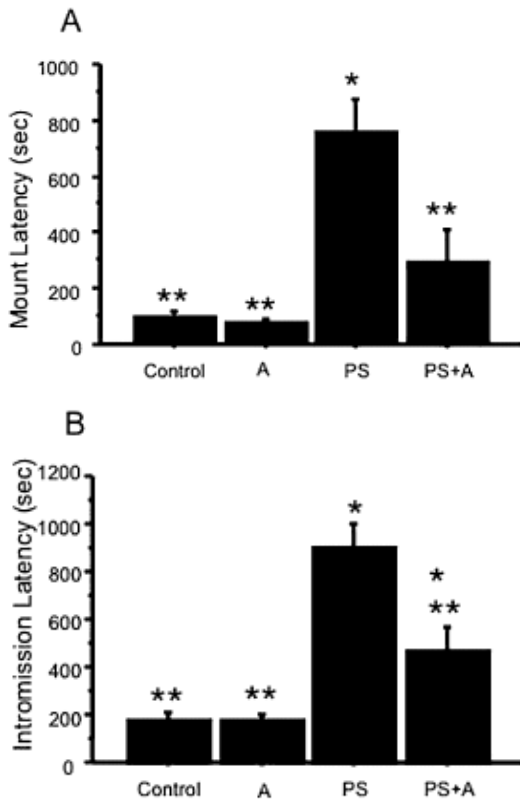


(4) 心理ストレス負荷により減弱した雄性ラット生殖行動に対するレプチン補充の影響
 雄性ラット性行動はレプチン補充により有意な変化を観察できなかった。

(5) 心理ストレス負荷により減弱した雄性ラット性行動に対するCRF受容体拮抗薬投与の影響

レプチンと生殖行動の関係を文献にて探索すると脳内に最も豊富に存在する神経ペプチドで、性行動に対して抑制的に作用するneuropeptide Y (NPY)を視床下部のレプチン受容体が一部抑制することがわかった。さらにNPYによる性行動抑制はcorticotropin releasing factor (CRF)受容体2-拮抗薬によって拮抗される。つまり心理ストレス負荷により活性化した視床下部-下垂体-副腎皮質系(hypothalamus-pituitary-adrenal axis: HPA axis)がCRF分泌増加を介し性行動抑制系であるNPYを活性化させ、減少したレプチンもNPYを活性化させると推察した。抗うつ薬などへの臨床応用も検討されているCRF受容体拮抗薬が心理ストレス負荷により減弱した雄性ラット性行動に影響を与えるかどうか検討した。CRF受容体拮抗薬として非選択的CRF受容体拮抗薬であるastressinを使用した。Control群、astressin投与単独群、心理的ストレス負荷群、

心理的ストレス負荷+astressin投与群の4群で性行動を比較した。



*P < 0.05 vs. Control; **P < 0.05 vs. PS.
 A = astressin administration group;
 PS = psychological stress loading group;
 PS + A = psychological stress loading and astressin administration group.

心理的ストレス負荷によって減弱した性行動をastressin投与は有意に改善させた。Astressin投与単独群はcontrol群と差がなく、astressinの効果はストレス反応の変化を介することが推察された。この成果は雑誌論文として公表した(J Sex Med 2011;8:688-695)。

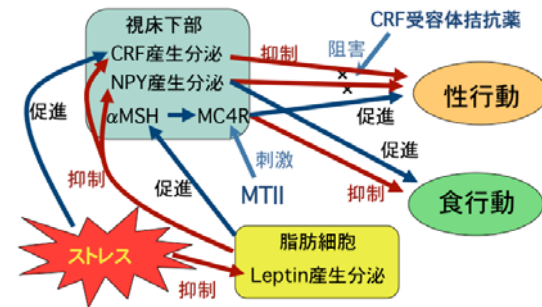
(6) 本研究の意義

本研究にて以下の事実が判明した。

- ①心理的ストレス負荷により減弱した雄性ラット性行動はmelanotan II腹腔内投与により部分的に回復した。
- ②血中レプチン値は対照群に比べ心理的ストレス負荷群で有意に減少し、性行動活性と血中レプチン値には有意な相関がみられたが、レプチン補充により性行動の有意な変化を観察できなかった。
- ③心理的ストレス負荷によって減弱した性行動をastressin投与は有意に改善させた。Astressin投与単独群はcontrol群と差がなく、astressinの効果はストレス反応の変化

を介することが推察された。

心理的ストレスと性行動の関連について下図のようなメカニズムが推察されるがさらなる検討が必要である。



生殖世代の性機能障害の多くは過度のストレス負荷に起因した心因性の勃起障害や性欲低下であるが、確実な治療薬が存在しないため専門医においてさえ適切に対処できていないのが現状である。本研究で取り上げたMC3R/4R作動薬やCRF受容体拮抗薬は中枢性の性機能障害治療薬となる可能性がある。特にCRF受容体拮抗薬は抗うつ薬などへの臨床応用が進行中であり多いに期待される。生殖世代の性機能障害は少子高齢化の一因にもなっており、国家的にも対策を講じる必要がある問題であり、本研究の意義は大きいと考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- ① Yoshiji Miwa, Keiko Nagase, Nobuyuki Oyama, Hironobu Akino, Osamu Yokoyama, Effect of Corticotropin-Releasing Factor Receptor Antagonist on Psychologically Suppressed Masculine Sexual Behavior in Rats. J Sex Med, 査読有、2011;8:688-695.
- ② Yoshiji Miwa, Taisei Kaneda, and Osamu Yokoyama, Association Between Lower Urinary Tract Symptoms and Serum Levels of Sex Hormones in Men. Urology, 査読有、2008;72:552-555.

[学会発表] (計6件)

- ① Yoshiji Miwa, Nobuyuki Oyama, Hironobu Akino, Osamu Yokoyama, Are sleep disorders and nocturia independent risk factors for erectile dysfunction?, 106th Annual Meeting of

- the American Urological Association,
2011.5.14-19, Washington, DC, USA
- ② Miwa Y, Nagase K, Kaneda T, Oyama N,
Akino H, Yokoyama O, Effects of
corticotropin-releasing factor
receptor antagonists on sexual
behavior suppressed by psychological
stress in male rats, AUA 2008 Annual
Meeting, 2008, 5月19日, Orlando, FL,
USA

[図書] (計2件)

- ① 三輪吉司、医学書院、ED 診療ガイドラ
イン(2008)、1814-1817、2010

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三輪 吉司 (MIWA YOSHIJI)
福井大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：10209968

(2) 研究分担者

横山 修 (YOKOYAMA OSAMU)
福井大学・医学部・教授
研究者番号：90242552

伊藤 秀明 (ITOU HIDEAKI)
福井大学・医学部・助教
研究者番号：00345620

松田 陽介 (MATSUDA YOUSUKE)
福井大学・医学部・助教
研究者番号：90345687
(H21 より)