

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 27 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659760

研究課題名（和文） 食塩過剰摂取が陰茎海綿体へ与える影響

研究課題名（英文） Effect of high salt intake on penile corpus cavernosum

研究代表者

岸本 大輝 (KISHIMOTO TOMOTERU)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・非常勤講師

研究者番号：40398003

研究成果の概要（和文）：

食塩感受性ダールラットを用いた試験を行い、食塩過剰摂取により生じる勃起不全（ED）について検討した。結果、「食塩過剰摂取により生じる ED の原因は高血圧のみではなく、過剰な食塩摂取自体が ED 発症の原因の 1 つであること」が示された。また降圧効果のない dose の MR 拮抗剤により ED が軽減されたという結果から、「食塩過剰摂取により生じる ED には MR が関与している」ことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We investigated whether salt excess itself induces erectile dysfunction (ED) independent of hypertension in Dahl salt-sensitive (Dahl-S) hypertensive rats. In Dahl-S hypertensive rats, MR antagonism without antihypertensive effect had protective effects against ED. Salt excess induced ED independently of hypertension. Salt excess may directly injure penile tissue through MR activation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

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：食塩過剰摂取・勃起不全・MR・食塩感受性

1. 研究開始当初の背景

食塩の過剰摂取が高血圧を引き起こすことは周知のことであるが、近年食塩の過剰摂取自体が心臓や腎臓などの臓器障害を起こすことが知られるようになってきた。これ

らの臓器障害は Mineralocorticoid receptor (MR) を介していると考えられ、アルダクトンやエプレレノンなどの MR 拮抗薬が臓器保護作用を有することが報告されている。一方、高血圧が勃起不全 (Erectile dysfunction:

ED) の危険因子であることも周知のことであるが、食塩の過剰摂取が高血圧とは独立して ED を引き起こすことは未だ報告されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「食塩過剰摂取が勃起障害を起し、その障害の発現に Mineralocorticoid receptor が関与する」こと示すことである。食塩過剰摂取は高血圧を引き起こす。高血圧は ED の危険因子であるため、食塩過剰摂取が直接 ED を発症することを示すには高血圧の影響を除外する必要があった。

3. 研究の方法

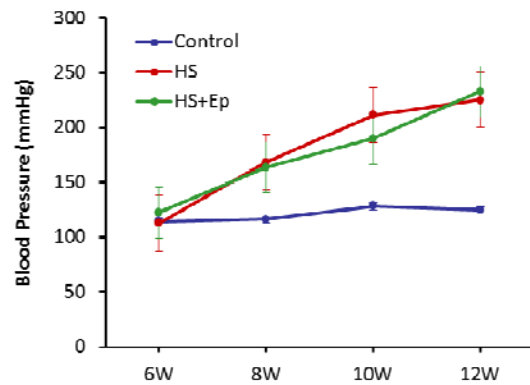
過剰食塩を投与したダールラットに降圧効果を持たない dose の MR 拮抗剤として Eplerenone を投与し ED 軽減効果があるかどうかを検討した。

6 週齢の食塩感受性雄ダールラットを、①コントロール群：0.3%正常食塩食投与、②HS 群：8.0%高食塩食投与、③HS+Ep 群：8.0%高食塩食投与+eplerenone (50mg/kg/day)、の 3 群に分けた。6 週間後、電気刺激による人工勃起誘発試験を行い、陰茎海綿体内圧 (ICP) 及び平均動脈圧 (MAP) を計測した。それらの計測結果を基に ICP/MAP を算出し勃起機能を評価した。

4. 研究成果

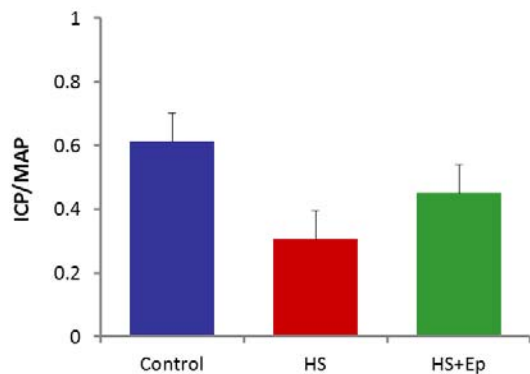
6 週間後の収縮期血圧は、HS 群と HS+Ep 群 (HS 群: 225.2 ± 4.8 mmHg; HS+Ep 群: 232.7 ± 3.3 mmHg) がコントロール群 (122.7 ± 3.6 mmHg) よりも有意に高く ($p < 0.01$)、HS 群と HS+Ep 群では差は認められなかった (図 1)。

《図 1》



一方、ICP/MAP は、HS 群が 0.28 ± 0.03 、HS+Ep 群が 0.45 ± 0.03 、で HS+Ep 群が有意に高く ($p < 0.05$)、勃起機能がより保たれていた (図 2)。

《図 2》



HS 群と HS+Ep 群では同様の血圧上昇を認めたにも関わらず、勃起機能は HS+Ep 群で保たれていた。これらの結果から、「食塩過剰摂取により生じる ED の原因は高血圧のみではなく、過剰な食塩摂取自体が ED 発症の原因の 1 つであること」が示された。即ち、「食塩過剰摂取は高血圧とは独立して ED を発症する」と言える。また降圧効果のない dose の MR 拮抗剤により ED が軽減されたという結果から、「食塩過剰摂取により生じる ED には MR が関与している」ことが示された。

これらの結果については 14th Asia Pacific Society for Sexual Medicine (2013 年 5 月 31 日～6 月 2 日) において発表予定で

ある。

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7件)

- ① Tomoteru Kishimoto, Tomoya Fukawa, Kuniyoshi Yamaguchi, Yasuyo Yamamoto, Hiroyoshi Nakatsuji, Hirofumi Izaki, Masayuki Takahashi, Tomoharu Fukumori and Hiro-omi Kanayama
Mineralocorticoid receptor expression in human penile corpus cavernosum (査読有) 60・1,2 2013 21-26
<http://dx.doi.org/10.2152/jmi.60.21>
Originals
- ② Takahashi H, Hiroyoshi Nakatsuji, Masayuki Takahashi, Shiirevnyamba Avirmed, Tomoya Fukawa, Masahiko Takemura, Tomoharu Fukumori, and Hiroomi Kanayama Up-regulation of Plakophilin-2 and Down-regulation of Plakophilin-3 are Correlated With Invasiveness in Bladder Cancer UROLOGY(査読有), 79・1, 2012, 240e1-240e8
DOI:10.1016/j.urology.2011.08.049
- ③ Kazuyoshi Izumi, Yasuo Kawanishi, Hiroshi Muguruma, Yoshihito Kusuhara, Masatsugu Komori, Masahito Yamanaka, Akira Yamamoto, Akira Numata, Tomoteru Kishimoto, and Hiro-omi Kanayama Virtual cavernoscopy: a novel diagnostic tool

for use in the corpus cavernosal lumen in patients with erectile dysfunction. BJU International(査読有) 108, 2011, 1316-1320

DOI:10.1111/j.1464-410X.2010.10003.x

- ④ Kawabata R, Oie S, Takahashi M, Kanayama H, Oka T, Itoh K
Up-regulation of insulin-like growth factor-binding protein 3 by 5-fluorouracil(5-FU) leads to the potent anti-proliferative effect of androgen deprivation therapy combined with 5-FU in human prostate cancer cell lines. International Journal of Oncology(査読有) 38, 2011, 1489-1500
DOI:10.3892/ijo.2011.991
- ⑤ Kawabata R, Oie S, Takahashi M, Kanayama H, Itoh K
Hydroxyflutamide enhances cellular sensitivity to 5-fluorouracil by suppressing thymidylate synthase expression in bicalutamide-resistant human prostate cancer cells. International Journal of Oncology(査読有) 38, 2011, 665-676
DOI : 10.3892/ijo.2011.909
- ⑥ Kawanishi Y, Izumi K, Muguruma H, Mashima T, Komori M, Yamanaka M, Yamamoto A, Numata A, Kishimoto T, Kanayama H
Three-dimensional CT cavernosography: reconsidering venous ligation surgery on the basis of the modern technology. BJU International(査読有) 107, 2011, 1442-1446

DOI:10.1111/j.1464-410X.2010.09644.x

- ⑦ N Shinohara, M Takahashi, Tkamishima, H Ikushima, N Otsuka, A Ishizu, H Kanayama, K Nonomura
The incidence and mechanism of sunitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer* (査読有) 104, 2011, 241-247
DOI : 10.1038/sj.bjc.6606029

[学会発表] (計 11 件)

- ① 大豆本圭
Hepatocyte grown factor (HGF) による膀胱癌浸潤能亢進に関わる分子機構解析
泌尿器科分子・細胞研究会
2013. 03. 09 ホテル日航高知旭ロイヤル (高知県)
- ② 山本侑佳
食塩感受性高血圧モデルラット (Dahl salt-sensitive rat) を用いた勃起機能の検討—食塩過剰摂取による勃起機能への影響— 第 23 回日本性機能学会西部総会、2013. 02. 02、徳島・阿波観光ホテル (徳島県)
- ③ 高橋正幸
胃癌の網羅的遺伝子発現解析 第 44 回日本臨床分子形態学会 総会・学会、2012. 09. 29、高知・高知市文化プラザかるぽーと (高知県)
- ④ 大豆本圭
HGF による膀胱がん浸潤亢進に関わる分子の網羅的解析—Toll like receptor 4 (TLR4) を介した Matrix metalloproteinase (MMP)-1, -10 の活性の増強について— 第 21 回泌尿器科分子・細胞研究会、2012. 2. 11、北海道・北海道大学医学部学友会館「フラテ」(北海道)
- ⑤ 高橋正幸
進行性癌に対する分子標的薬の sequential therapy. 日本泌尿器科学会西日本総会、2011. 11. 11、石橋文化センター(福岡県)
- ⑥ Nakatsuji H
The role of Actinin-4 in Bladder Cancer Metastasis. SIU, 2011. 10. 17, ICC BERLIN (Germany)
- ⑦ 中達弘能
The involvement of TLR4 on the increase of invasion and proliferation ability in bladder cancer treated with HGF 日本癌学会学術総会、2011. 10. 4、名古屋コングレスセンター(愛知県)
- ⑧ Takahashi M
A multicenter, randomized phase II study of the second-line maximum androgen blockade with an alternative antiandrogen combined with tegafururacil (UFT) for prostate cancer with relapse after initial hormonal therapy. ASCO, 2011. 6. 5, McCormic Place (USA)
- ⑨ S Avilmed
Enhancement of osteoclastogenic activity in osteolytic prostate

cancer cells by physical contact with osteoblasts. AUA, 2011. 5. 17, Washington Convention center (USA)

授

研究者番号 : 00423848

- ⑩ アビルメド・シーレンヤンバ
Participation of N-caderin in bladder cancer 日本泌尿器科学会総会、2011. 4. 24、名古屋国際会議場 (愛知県)

(3) 連携研究者

- ⑪ S Avirmed
MicroRNAs are reproducibly deregulated in prostate carcinoma and are potential regulators of signal transduction pathways like PI3-kinase or MAP-kinase pathways. EAU, 2011. 3. 20, Austria Centre Vienna (Vienna, Austria)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岸本 大輝 (KISHIMOTO TOMOTERU)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・非常勤講師
研究者番号 : 40398003

(2) 研究分担者

高橋 正幸 (TAKAHASHI MASAYUKI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・講師
研究者番号 : 50325255

山口 邦久 (YAMAGUCHI KINIHISA)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教
研究者番号 : 90464346

木村 和哲 (KIMURA KAZUNORI)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教