

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25870611

研究課題名(和文) 思春期の偏った食生活が将来の勃起機能に与える影響

研究課題名(英文) The effects of unbalanced diet in childhood on erectile function in adulthood

研究代表者

堀田 祐志 (Hotta, Yuji)

名古屋市立大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：90637563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、思春期の食生活の偏りが将来の性機能に悪影響を与えるか小児ラットを用いて検討した。その結果、小児期のフルクトース(果糖)の過剰摂取は将来の勃起機能に悪影響を与えることを明らかにした。果糖の過剰摂取が勃起機能を低下させるメカニズムとして終末糖化産物の蓄積による炎症や酸化ストレスの関与が示唆された。次に勃起機能の低下が果糖の過剰摂取を中止した後も継続するか否か検討したところ、一定期間の中止することで勃起機能がある程度改善することを明らかにした。本研究から思春期における過剰な果糖摂取は将来の勃起機能を温存する上で避けるべきであることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether unbalanced diet in childhood affected erectile function in adulthood using young rats. First, we found that excessive fructose consumption in childhood induced erectile dysfunction in adulthood via the production of advanced glycation end products. Next, we examined whether the erectile dysfunction persisted after the stop of excessive fructose consumption and found that the erectile function recovered after the stop of excessive fructose consumption. Therefore, it is suggested that the excessive fructose consumption in childhood should be avoided to preserve erectile function in adulthood.

研究分野：男性性機能障害

キーワード：勃起機能 果糖 小児 終末糖化産物

1. 研究開始当初の背景

近年、食生活の欧米化やテレビゲームの普及に伴い、小児の2型糖尿病や肥満が問題となっている。思春期は性機能の発達に重要な第二次性徴期であるため、小児の偏った食生活は将来の性機能に悪影響を及ぼすことが予想される。糖尿病や肥満は、性機能障害なかでも勃起障害(ED)のリスクファクターとして知られている。しかし、これらは成人に関する報告であり思春期の食生活が将来の勃起機能に与える影響はまだ詳細に検討されていない。思春期の食生活が将来の勃起機能に与える影響を検討することは、将来のED予防や少子化対策を考える上で、大変重要な意味を持つと考えられる。

そこで本研究は、思春期の食生活の偏りが将来の勃起機能に与える影響を生理学的手法、分子生物学的手法を用いて明らかにすることを目的とした。

2. 研究の目的

本研究は、思春期の食生活が将来の勃起機能に与える影響について小児ラットを用いて検討した。以下の2点を研究目的として行った。

(1) 思春期の食生活の偏りが将来の勃起機能に与える影響について明らかにする。

(2) 思春期の食生活の偏りが与える影響が、食生活を是正した後も持続するか否か明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 思春期の食生活の偏りが将来の勃起機能に与える影響について(高コレステロール食の影響)

4週齢の若齢ラットを用いて、高コレステロール(2%コレステロール含有)食を8週間与えた群と通常食を8週間与えた群を作成した。8週間後に勃起機能を測定した。勃起機能は、海綿体神経刺激下で陰茎海綿体内圧を測定し、平均血圧との比により評価した。

(2) 思春期の食生活の偏りが将来の勃起機能に与える影響について(フルクトース過剰摂取の影響)

4週齢の若齢ラットを用いて、フルクトース水(5%、10%、15%水)を4週間もしくは8週間与えた群と通常水を4週間、8週間与えた群を作成した。4週間、8週間後に勃起機能を測定した。勃起機能は、海綿体神経刺激下で陰茎海綿体内圧を測定し、平均血圧との比により評価した。

フルクトースは終末糖化産物(advanced glycation end products; AGEs)の産生を増加するという報告がある。AGEsの影響を確認するため、10%フルクトースに加えAGEs合成阻害物質であるアミノグアニジンの経口投与(50 mg/kg)を行った群を作成し

た。8週間の投与の後、勃起機能を評価した。

各ラットにおいて、血糖値、陰茎海綿体中の炎症マーカーであるIL-6、酸化ストレス関連物質であるNADPH oxidase 1, 4、AGEsの受容体であるreceptor for AGEs (RAGE)のmRNA発現量をリアルタイムPCR法で評価した。

(3) 思春期の食生活の偏りによる影響が、食生活を是正した後も持続するかについて

4週齢のラットに10%のフルクトース水を8週間自由飲水で投与し、その後通常水に戻して8週間飼育した群を作成した。コントロールには4週齢から16週間通常水で飼育したラットを用いた。観察期間終了後、勃起機能の評価を行った。

4. 研究成果

(1) 思春期の食生活の偏りが将来の勃起機能に与える影響について(高コレステロール食の影響)

2%コレステロール食を8週間与えたラットの勃起機能は、コントロールのラットに比べ同程度でありEDは観察されなかった。この原因としてラットがコレステロール食に耐性を有していることが考えられる。

(2) 思春期の食生活の偏りが将来の勃起機能に与える影響について(フルクトース過剰摂取の影響)

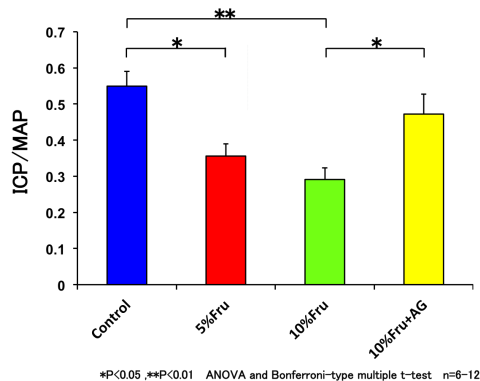
5%、10%フルクトース群では飲水量が増加し、濃度依存的なフルクトース摂取がみられた。15%フルクトース群では飲水量の減少が見られ毒性が示唆されたため、本研究は5%、10%フルクトース群と通常水群で比較し評価することとした。

4週間のフルクトース過剰摂取後の勃起機能を評価したところ、顕著な機能低下は見られなかった。そのため、フルクトースの過剰摂取期間を8週間に延長し検討した。その結果、5%フルクトース水、10%フルクトース水を与えたラットでは、コントロール群に比べ、血糖値のわずかな上昇が見られた。勃起機能は、5%フルクトース水、10%フルクトース水を与えたラットでは通常水を与えたラットに比べ有意な低下が見られた。このことから、小児期のフルクトース過剰摂取は将来の勃起機能に悪影響を与えることが示唆された。

この原因を探るため、各ラットから陰茎を摘出しIL-6、NADPH oxidase 1, 4、RAGEのmRNAを検討した。その結果、10%フルクトース水を飲水していたラットでは、IL-6、NADPH oxidase 1, 4、RAGEのmRNA発現量が増加することを明らかにした。この結果から、フルクトース過剰摂取によるED発症にAGEsの産生が示唆された。

そこでAGEsの産生阻害物質であるアミノグアニジン投与による効果を検討した。アミ

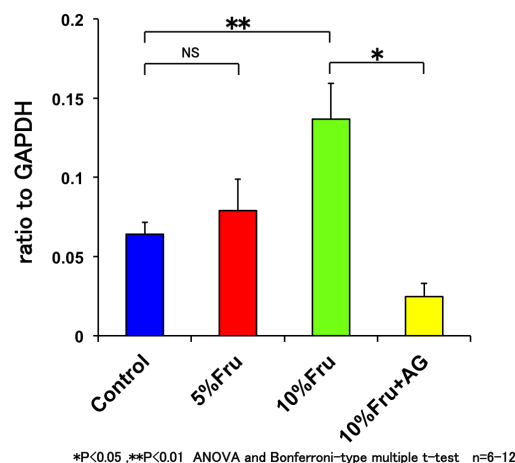
ノグアニジンはフルクトース水の飲水量や血糖値には影響を与えなかった。10%フルクトース水に加えアミノグアニジンを8週間投与したラットでは、10%フルクトース水を飲水させたラットに比べて勃起機能が有意に改善し、通常水で飼育したラットと同程度だった(図1)。



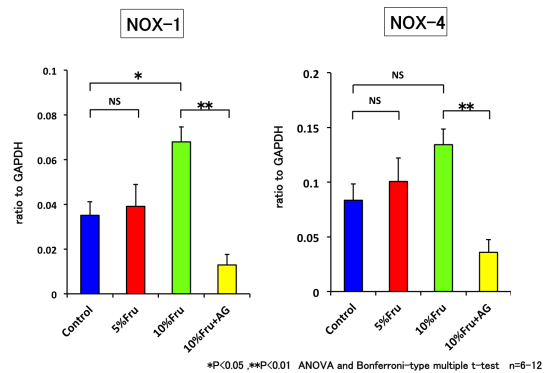
(図1) 各群の勃起機能。
Control:通常水摂取群、5%Fru:5%フルクトース水摂取群、10%Fru:10%フルクトース水摂取群、10%+AG:10%フルクトース水+アミノグアニジン経口投与群。

次に、陰茎海綿体中の RAGE、IL-6、NADPH oxidase 1, 4、RAGE の mRNA 発現量を調べたところ、10%フルクトース水に加えアミノグアニジンを8週間投与したラットでは、10%フルクトース水を飲水させたラットに比べて発現量が有意に低下していることを明らかにした(図2、3)。

このことから、小児期のフルクトース過剰摂取は AGEs の産生とそれに伴う炎症、酸化ストレスにより ED を惹起していることが示唆された。



(図2) 各群の RAGE mRNA 発現量
Control:通常水摂取群、5%Fru:5%フルクトース水摂取群、10%Fru:10%フルクトース水摂取群、10%+AG:10%フルクトース水+アミノグアニジン経口投与群。

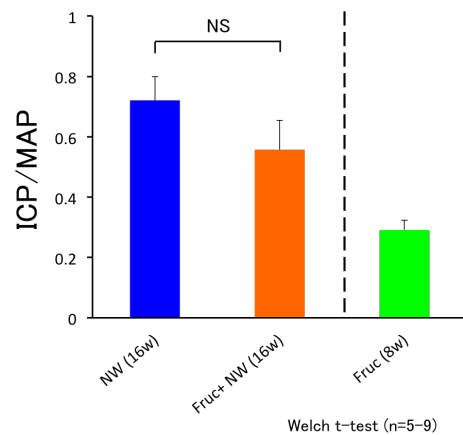


(図3) 各群の NADPH oxidase 1, 4 mRNA 発現量

NOX:NADPH oxidase. Control:通常水摂取群、5%Fru:5%フルクトース水摂取群、10%Fru:10%フルクトース水摂取群、10%+AG:10%フルクトース水+アミノグアニジン経口投与群。

(3) 思春期の食生活の偏りが与える影響が、食生活を是正した後も持続するかについての検討

上記の研究結果を踏まえ、ED 発症後に食生活を是正することで勃起機能が改善するかどうか検討を行った。10%フルクトース水を8週間飲水させ、その後、8週間通常水で飼育したラットでは、血糖値は通常水群と同程度の値を示した(図4)。また、勃起機能に関しては、一定の改善は見られたが、コントロール群のラットと比べると若干の機能低下は残存することを明らかにした。



(図4) 通常水に変更後の勃起機能
NW (16w):通常水16(w)群. Fruc+NW (16w):10%フルクトース(8w)+通常水(8w)群. Fruc (8w):10%フルクトース(8w)

(4) 総括

本研究から、思春期のフルクトース過剰摂取は将来の勃起機能にとって悪影響を及ぼすことが示唆された。その原因の一つとして AGEs の産生による炎症や酸化ストレスの関与が示唆された。一旦低下した勃起機能は食生活を是正することで、ある程度は改善することが示唆された。このことから小児期

のフルクトース過剰摂取は将来の勃起機能を温存する上で避けるべきであり、万が一そのような状況により勃起機能が低下している場合は食生活を改善することが重要であると考えられる。

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)

[学会発表](計9件)

中村大学、堀田祐志、矢萩 亮、片岡智哉、前田康博、川出義浩、木村和哲
フルクトース過剰摂取によるEDの予後について-小児ラットを用いた検討-
第16回日本Men's Health学会(2016)
発表確定

堀田祐志、中村大学、矢萩 亮、片岡智哉、前田康博、木村和哲.
小児期のフルクトース過剰摂取は将来の勃起機能を障害する。-終末糖化産物の産生を指標としたラットによる検討-
第16回日本抗加齢医学会総会(2016)
発表確定

Hotta Y, Nakamura D, Yahagi R, Kataoka T, Maeda Y, Kawade Y, Kimura K.
Inhibition of advanced glycation end products prevents erectile dysfunction caused by excessive administration of fructose from childhood in rats.
18th Congress of the European Society for Sexual Medicine (2016)

中村大学、堀田祐志、矢萩 亮、片岡智哉、前田康博、木村和哲.
小児期のフルクトース過剰摂取が勃起機能に与える影響-終末糖化産物の阻害剤を用いた検討-
日本性機能学会第26回学術総会・第25回日本性機能学会西部総会(2015)

中村大学、堀田祐志、矢萩 亮、片岡智哉、前田康博、木村和哲.
小児期のフルクトース過剰摂取が将来の勃起機能に与える影響-終末糖化産物に着目した検討-
日本薬学会第135年会(2015)

Hotta Y, Nakamura D, Yahagi R, Kataoka T, Maeda Y, Kimura K.
Excessive fructose administration from childhood may induce oxidative stress via the AGE-NADPH oxidase pathway, resulting in erectile dysfunction in adult rats.
16th World Meeting on Sexual Medicine (2014)

堀田祐志、中村大学、矢萩 亮、片岡智哉、前田康博、木村和哲.
フルクトース過剰摂取が勃起機能に与える影響についての検討-小児ラットと成熟ラットを用いた検討-
第25回日本性機能学会学術総会(2014)

中村大学、堀田祐志、矢萩 亮、片岡智哉、前田康博、木村和哲.
小児期の継続的なフルクトース過剰摂取がラットの勃起機能に与える影響
第24回日本性機能学会中部総会(2014)

堀田祐志、中村大学、矢萩 亮、片岡智哉、前田康博、木村和哲.
小児期からのフルクトース過剰摂取が将来の勃起機能に与える影響について-ラットを用いた検討-
第24回日本性機能学会西部総会(2014)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀田 祐志 (Hotta, Yuji)
名古屋市立大学大学院薬学研究科・助教
研究者番号: 90637563

(2) 研究協力者

木村 和哲 (Kimura, Kazunori)
名古屋市立大学大学院医学研究科・教授
名古屋市立大学大学院薬学研究科・教授
名古屋市立大学病院・薬剤部長

前田 康博 (Maeda, Yasuhiro)
名古屋市立大学大学院薬学研究科・講師

片岡 智哉 (Kataoka, Tomoya)
名古屋市立大学大学院医学研究科・助教