

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19700319

研究課題名 (和文) 心因性勃起障害を引き起こす脳・脊髄内神経回路網の変化とその分子基盤

研究課題名 (英文) Molecular basis of the psychogenic erectile dysfunction in the central nervous system

研究代表者

坂本 浩隆 (SAKAMOTO HIROTAKA)

京都府立医科大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：20363971

研究成果の概要：最近我々は、ガストリン放出ペプチド (GRP) の発現が雌に比べ、雄ラットの腰髄に有意に高いことを新規に見いだした (Sakamoto *et al.*, *Nature Neuroscience* 2008)。本研究では、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) に伴う心因性勃起障害 (ED) の中枢性病態生理を明らかにする目的で、PTSD モデルラットとして学際的に認められている短期持続ストレス (single-prolonged stress) を用いて、腰髄 GRP 系の解析を行った。その結果、過剰なストレス負荷が腰髄 GRP 系を破綻させることにより、雄性性功能低下を惹起することが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

|         | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2007 年度 | 1,800,000 | 0       | 1,800,000 |
| 2008 年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 年度      |           |         |           |
| 年度      |           |         |           |
| 年度      |           |         |           |
| 総計      | 3,200,000 | 420,000 | 3,620,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経解剖学・神経病理学

キーワード：ストレス、心因性勃起障害、神経解剖、PTSD、うつ病、腰髄、ガストリン放出ペプチド、ラット

## 1. 研究開始当初の背景

精神疾患モデルラットを用いて、反射性勃起を指標として性機能の定量化を行ったところ、過剰なストレス負荷が雄性性功能を減弱させることが

わかってきた。

## 2. 研究の目的

精神疾患に伴う心因性勃起障害の病態生理を

理解することを目的とし、精神疾患モデルラットを用いて、脳-脊髄系における特定の神経回路連絡に変化があるかなどを神経解剖学・分子生化学的な解析を行った。

### 3. 研究の方法

PTSD モデル動物としては、学際的に認められた短期持続ストレス(Single-prolonged stress; SPS)を採用し、トラウマ的ストレスが引き起こす神経回路網の可塑性、あるいは個体レベルでの行動変化について多角的な解析を行った。

### 4. 研究成果

最近我々は、ガストリン放出ペプチド(GRP)の発現が雌に比べ、雄ラットの腰髄に有意に高いことを新規に見いだした(Sakamoto *et al.*, *Nature Neurosci* 2008 11 634–636)。SPS 暴露は、腰髄におけるこの GRP の発現を減少させた。さらに、SPS 負荷ラットへの GRP アゴニスト投与は、減弱した勃起能を濃度依存的に回復させた。一方、SPS 負荷後の血中テストステロン濃度はコントロール群と比べて有意な差はみられなかったが、腰髄におけるアンドロゲン受容体の発現量が SPS 負荷群で有意に減少していた。我々は、腰髄の GRP ニューロンがアンドロゲン受容体を豊富に発現していることを既に報告しており(Sakamoto *et al.*, *Endocrinology* 2009 in press)、過剰なストレス負荷による腰髄のアンドロゲン受容体発現の減少が、GRP 発現の減少を引き起こすものと考えられた(Sakamoto *et al.*, *PLoS ONE* 2009 4, e4276)。

以上の結果、過剰なストレス負荷が腰髄 GRP 系を破綻させることにより、雄性性機能低下を惹起するものと考えられた。今後、腰髄 GRP 系を解析することにより、心因性勃起障害に対する新規治療法の開発が期待できる。

### 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 14 件)

- 1) Androgen regulates the sexually dimorphic gastrin-releasing peptide system in the lumbar spinal cord that mediates male sexual function. H. Sakamoto, K. Takanami, D.G. Zuloaga, K.-I. Matsuda, C.L. Jordan, S.M. Breedlove & M. Kawata. *Endocrinology* (2009) in press.
- 2) Gastrin-releasing peptide system in the spinal cord controls the male sexual behaviour. H. Sakamoto & M. Kawata. *J. Neuroendocrinol.* 21, 432–435 (2009).
- 3) Stress affects a gastrin-releasing peptide system in the spinal cord that mediates sexual function: Implications for psychogenic erectile dysfunction. H. Sakamoto, K.-I. Matsuda, D.G. Zuloaga, N. Nishiura, K. Takanami, C.L. Jordan, S.M. Breedlove & M. Kawata. *PLoS ONE* 4, e4276 (2009).
- 4) *In vivo* effects of ovarian steroid hormones on the expressions of estrogen receptors and the composition of extracellular matrix in the anterior cruciate ligament in rats. A. Yoshida, T. Morihara, K.-I. Matsuda, H. Sakamoto, Y. Kajikawa, M. Y. Arai, Y. Oshima, M. Kawata & T. Kubo. *Connect. Tissue Res.* 50, 121–131 (2009).
- 5) Sexually dimorphic gastrin releasing

- peptide system in the spinal cord controls male reproductive functions. **H. Sakamoto**, K.-I. Matsuda, D.G. Zuloaga, H. Hongu, E. Wada, K. Wada, C.L. Jordan, S.M. Breedlove & M. Kawata. *Nature Neuroscience* 11, 634–636 (2008).
- 6 ) Androgen action in the brain and spinal cord for the regulation of male sexual behaviors. K.-I. Matsuda, **H. Sakamoto**, & M. Kawata. *Curr. Opin. Pharmacol.* 8, 747–751 (2008).
- 7 ) Expression, localization and possible actions of 25-Dx, a membrane-associated putative progesterone-binding protein, in the developing Purkinje cell of the cerebellum: A new insight into the biosynthesis, metabolism and multiple actions of progesterone as a neurosteroid. **H. Sakamoto**, K. Ukena, M. Kawata & K. Tsutsui. *Cerebellum* 7, 18–25 (2008).
- 8 ) Steroid receptor signalling in the brain--lessons learned from molecular imaging. M. Kawata, M. Nishi, K.-I. Matsuda, **H. Sakamoto**, N. Kaku, **M. Masugi-Tokita**, K. Fujikawa, Y. Hirahara-Wada, K. Takanami & H. Mori. *J. Neuroendocrinol.* 20, 673–676 (2008).
- 9 ) Regional distribution of importin subtype mRNA expression in the nervous system: study of early postnatal and adult mouse. K. Hosokawa, M. Nishi, **H. Sakamoto**, Y. Tanaka & M. Kawata. *Neuroscience* 157, 864–877 (2008).
- 1 0 ) The single-prolonged stress paradigm alters both the morphology and the stress response of magnocellular vasopressin neurons. T. Yoshii, **H. Sakamoto**, M. Kawasaki, H. Ozawa, Y. Ueta, T. Onaka, K. Fukui & M. Kawata. *Neuroscience* 156, 466–474 (2008).
- 1 1 ) Effects of single-prolonged stress on neurons and their afferent inputs in the amygdala. H. Cui, **H. Sakamoto**, S. Higashi & M. Kawata. *Neuroscience* 152, 703–712 (2008).
- 1 2 ) Expression and intracellular distribution of the G protein-coupled receptor 30 in rat hippocampal formation. K.-I. Matsuda, **H. Sakamoto**, H. Mori, K. Hosokawa, A. Kawamura, M. Itose, M. Nishi, E.R. Prossnitz & M. Kawata. *Neurosci. Lett.* 441, 94–99 (2008).
- 1 3 ) Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. Y. Kajikawa, T. Morihara, **H. Sakamoto**, K.-I. Matsuda, Y. Oshima, A. Yoshida, M. Nagae, Y. Arai, M. Kawata & T. Kubo. *J. Cell. Physiol.* 215, 837–845 (2008).
- 1 4 ) Behavior of host and graft cells in the early remodeling process of rotator cuff tendon defect in a transgenic animal model. Y. Iwata, T. Morihara, H. Tachiiri, Y. Kajikawa, Y. Yoshida, D. Tokunaga, K.-I. Matsuda, **H. Sakamoto**, M. Kurokawa, M. Kawata & T. Kubo. *J. Shoulder Elb. Surg.* 17, 101–107S (2008).

[学会発表] (計5件)

- 1) 高浪 景子, 坂本 浩隆, 松田 賢一, 河田 光博: ラット脊髄後根神経節における膜結合型エストロゲン受容体 GPR30 の発現. 第114回日本解剖学会総会・全国学術集会 於: 岡山県 岡山市 (2009)
- 2) 坂本 浩隆, 河田 光博: 雄性性機能を制御するラット腰髄ガストリン放出ペプチド系のストレス応答: 心因性勃起障害治療への新たな展望. 第33回日本比較内分泌学会大会 於: 広島県 東広島市 (2008)
- 3) H. Sakamoto & M. Kawata: Gastrin-releasing peptide system in the spinal cord controls the male sexual behavior. 日米神経ステロイドシンポジウム 2008 於: 岐阜県 岐阜市 招待講演 (2008)
- 4) 坂本 浩隆, 松田 賢一, D.G. Zuloaga, 本宮 久之, 和田 恵津子, 和田 圭司, C.L. Jordan, S.M. Breedlove, 河田 光博: ラット腰髄におけるガストリン放出ペプチド系は性的二型であり、雄性性機能を制御する. 第35回日本神経内分泌学会・第23回日本下垂体研究会 合同学術集会 於: 東京都 港区 (2008)

- 5) 坂本 浩隆, 河田 光博: ラット腰髄におけるガストリン放出ペプチドの局在は性的二型であり、その発現はアンドロゲン依存的に制御される. 第113回日本解剖学会総会・全国学術集会 於: 大分県 由布市 (2008)

[図書] (計1件)

- 1) 坂本 浩隆 13. 1 感覚器の構造  
In: *栄養科学シリーズNEXT 解剖生理学 人体の構造と機能 第2版* (河田 光博, 三木 健寿 編集) 講談社サイエンティフィック 東京, pp 134-138 (2008).

[その他]

ホームページ等

<http://www2.kpu-m.ac.jp/~anat1/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂本 浩隆 (SAKAMOTO HIROTAKA)

京都府立医科大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 20363971