泌尿器領域の抗加齢医学の最前線（Ⅰ）

遺伝子とアンチエイジング

名古屋市立大学大学院医学研究科臨床薬剤学教授・薬剤部長
木　村　和　哲
（聞き手　大西　真）

大西　木村先生、遺伝子とアンチエイジングという今回のテーマですが、男性性機能障害ということで、臨床上も大きな問題になっていると思います。そのあたりの基礎的な研究の背景のようなものを少し教えていただけたらと思います。

まず最初に、いわゆるEDは全身のいろいろな血管病変の窓口といいますか、そのようにとらえてよいのでしょうか。

木村　はい。陰茎に血流を送っているのが１㎜とか２㎜ぐらいの非常に細い動脈です。アテローム性の病変が起こると、最初に症状として出てくるのが勃起障害（ED）ではないかといわれています。EDは生活習慣病などいろいろなファクターで起こるといわれていますが、当然、血管病変も最初に出てきて、内皮機能が低下することによって、男性の機能不全が起こります。心臓の血管の病変であったり、あるいは網膜であったり、全身の血管の病変があると、ひょっとするとEDが先に起こっていたかもしれません。ですから、それを見つけたら生活習慣をもう一回考え直す、食事や運動も含めたケアを始めることが大事と思っています。

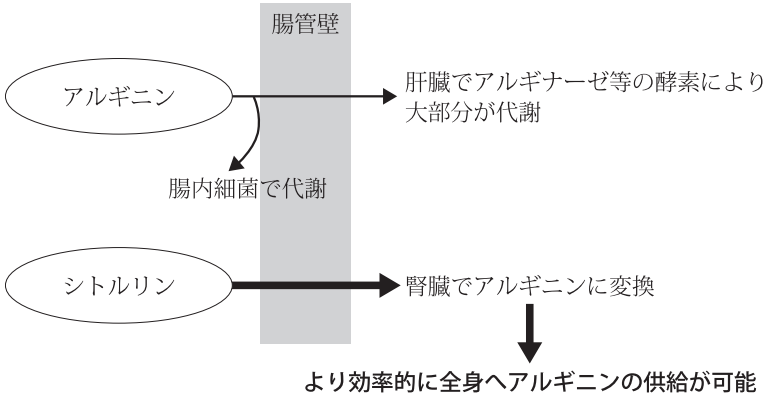
大西　糖尿病の方とか、臨床上よく問題にされたと思うのですが、かなり密接な関連があるのでしょうか。

木村　糖尿病性のEDが全体の半分以上を占めていますので、血糖値のコントロール、あるいは食事、運動をきちんと保つことが大事だと考えています。自分自身が基礎的なラボで研究を続けていますので、動物にそういう病態モデルをつくってやると、やはり同じように最初に症状として出るのがEDです。

大西　男性ホルモンとしてはテストステロンが有名ですが、それが下がってきていろいろなことが起きるのですね。

木村　そのファクターとしては、加齢とともに当然男性ホルモンは低下していくのですが、男性ホルモンはいろいろなところに作用しています。一つ

図1　シトルリンとアルギニンの代謝



Morris SM Jr. et al, J Nutr. 2004
Schwedhelm E et al. Br J Clin Pharmacol. 2008
Cormio L. et al, Urology. 2011

は海綿体平滑筋という、それが拡張することで血流を呼ぶトリガーになるのですが、拡張するためには筋肉が軟らかくなければだめです。その軟らかさに関して男性ホルモンが大きく関与しており、男性ホルモンが低下すると平滑筋内の膠原線維の量が増え、陰茎が硬くなって血液が入りにくくなります。陰茎平滑筋の弛緩作用はNO（一酸化窒素）がつかさどっていて、そのNOの反応性とテストステロンに密接な関連性があり、テストステロンが落ちるとNOの産生が落ちて、かつ平滑筋の拡張性が悪くなります。硬くなって拡張しないということは、何か性的な刺激が来たときにうまく血液が呼び込めない。血管がしっかりしていても、男性ホルモンがだんだんと低下すると、そういう現象が起こるといわれています。

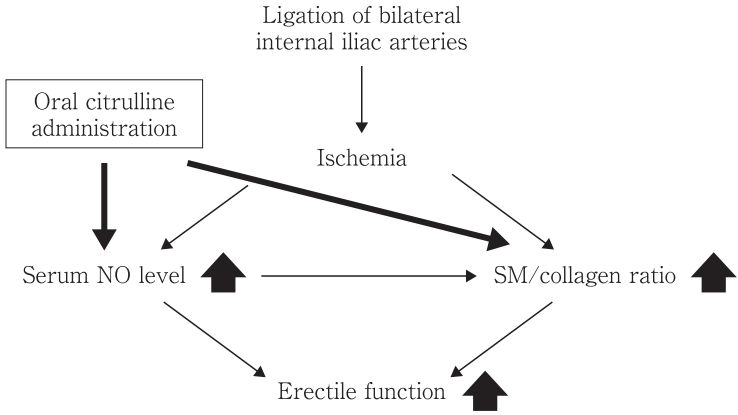
大西　それで結果的にEDになってしまうのですね。

木村　諸説あるのですが、様々な原因がテストステロンとすごく密接にかかわっているといわれています。

大西　シトルリンがいろいろな刺激に影響すると聞いているのですが、そのあたりを教えていただけますか。

木村　食事の成分で性機能を温存することができます。最近よく赤ワインに入っているレスベラトロールやカニの甲羅の成分など、いろいろ言われているのですが、我々はスイカとかウリに入っている、アミノ酸の一種のシト

図２　動脈性EDモデルに対するシトルリン効果



Oral citrulline administration might be effective for acute arteriogenic ED.

ルリンに着目しました。これがNOの原料になります。そのNOが海綿体の平滑筋を弛緩させ、アルギニンからシトルリンになってNOが産生されるのです。しかし、アルギニンを入れてもあまり反応しない方がいます。アルギニンは消化管で吸収されにくいもので、代わりにシトルリンを入れてみたら、アルギニンの量が体内で増えて、NOの産生が増えます。シルデナフィルに代表されるPDE-５阻害薬の反応性が悪い人が何割かいます。服用した全員が効くわけではありません。なんで効かないのかというと、それは元の原料が、入ってくるNOの量が低下していて、いくらサイクリックGMPの分解を抑えても十分弛緩反応が起こらない。だから、原料をタンクにいっぱい入れてあげるということで、シトルリンで動物実験をやったところ、けっこういい結果が出ました。

大西　シトルリンが多い食物などが推奨されるということでしょうか。

木村　といっても、スイカとかウリを毎日ずっと食べるのもけっこう厳しいものがあります。サプリメントであったり、その辺を補うと、原料不足という原因は解消されるのではないかと思います。

大西　シトルリンの入ったサプリメントもけっこう使われているのですね。

木村　はい。いっぱい食物に入っているのですが、少し多めに取るほうがベターかなと私どもは考えています。

大西　ストレスがいろいろ影響するといわれているのですが、そのあたりのメカニズムはわかっているのでしょうか。

木村　ストレスが実際にどのように性機能に影響を及ぼすかというのは、頭の中ではだいたい想像はつくのですが、性機能どころではないという非常事態が起こっているのです。ではどこに作用しているのだろうと我々はすごく興味を持ちました。ラットの実験ですが、ストレスフルにしてラットを飼って、そのラットを実際調べてみると、まず最初にローカイネースという平滑筋の筋肉の収縮成分がアクチベートしていて、アドレナリンかとも思ったのですが、ローカイネースの酵素もけっこう関与していて、筋肉が硬くなってしまっている。それと別個に線維性の成分、先ほどの生活習慣病とよく似た話なのですが、海綿体が硬くなって膠原線維が増えてくる。それと、ストレスによってテストステロンも落ちてくる。その３つがストレスによってそういう環境がつくられ、それでストレス性のEDとなる。

ではストレスを解放したらどうだろうかというと、最近出たデータですが、ある程度時間を保つと戻るのですが、そのストレスの期間が長いと戻ってはこない。実際に我々に置き換えると、少しはリフレッシュして解放してあげることが、男性の性機能にも大事ということが、最近のデータで出ています。

大西　ストレス社会で、日本では患者さんは多いのでしょうか。

木村　こう言ったらなんですが、なかなか性機能を前面に出してみていただける医師はそんなに多くありません。実際に治療を受けるときに、泌尿器科以外では、その後の性機能障害ということに対して、なかなか理解ができていないのが現状です。やはり、人生をエンジョイするには、性機能を温存しておくことも非常に大事です。

大西　ありがとうございました。