



PRESS RELEASE

本プレスリリースは以下に配信しています

岡山大学記者クラブ、京都大学記者クラブ、文部科学記者会、
科学記者会

平成 30 年 5 月 31 日

岡 山 大 学
京 都 府 立 医 科 大 学

女性ホルモンがオスの性機能を調節する脊髄神経回路を 減衰させることを解明

◆発表のポイント

- ・女性ホルモンのひとつである「プロゲステロン」が哺乳類の脊髄に存在するオスの性機能専用回路を減衰させることが分かりました。
- ・実験では、ヒトにおいても同じ作用を持つことが分かりました。
- ・性ホルモンと生殖行動には密接な関係があることから、今後、性差医療の発展などに寄与することが期待されます。

岡山大学大学院自然科学研究科（理）の坂本浩隆准教授と京都府立医科大学泌尿器科学教室の浮村理教授ら、佛教大学の研究グループは、女性ホルモンのひとつであるプロゲステロン¹⁾が哺乳類の脊髄に存在するオスの性機能専用回路を減衰させることを明らかにしました。

これらの研究成果は4月1日、米国の科学雑誌「*Endocrinology*」に掲載されました。

これまで女性ホルモンがオスの性機能専用神経回路にどのように作用するかは分かっていませんでした。今回、オスラットの脊髄において、プロゲステロンがオスの性機能専用神経回路を抑制することを明らかにしました。さらに、培養細胞系を用いて、ヒトにおいても同様の作用を持つことも明らかにしました。

性ホルモンと生殖行動には密接な関係があることがよく知られています。本研究成果により、性ホルモンによるオスの性機能専用神経回路の形成メカニズムが明らかとなり、今後、性差医療の発展に寄与できることが期待されます。

◆坂本准教授からのひとこと

中枢神経系（脊髄）において男性ホルモンが男性性機能専用回路の形成と機能を「促進的」に、一方、女性ホルモンは「抑制的」に作用しているという事実は驚きでした。「破れ鍋に綴じ蓋」にもある？ように男女間の関係はいつの時代も変わることなく微妙なものです。しかしながら、男女間の絶妙なバランスは健やかな社会生活をおくる上で必須であることはもはや疑う余地はありません。今回の研究成果を参考にして、今後、男女間のバランスを至高に保てるように精進していければ、と考えています。また、より詳細な分子メカニズムを解明し、臨床、畜産現場での応用が実現できるようにも頑張ります！共同研究も大歓迎です！



坂本浩隆 准教授

PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

オスの性機能を司る神経のネットワークは、脳や脊髄の多くの部位から成っています。坂本准教授らの研究グループは、げっ歯類であるラット・マウス、霊長類のニホンザルといった哺乳類において、脊髄（腰髄）に存在するガストリン放出ペプチド（GRP）系²⁾がオス優位な性差神経回路を構築し、勃起や射精などのオスの性機能を調節することを報告してきました（図1）。さらに、性ホルモンが劇的に上昇する思春期では、メスラットにおいてはこの性差神経回路がほとんど観察されないことを発見しました（図2）。しかしながら、女性ホルモンがオスの性機能専用神経回路にどのように作用するかは不明でした。

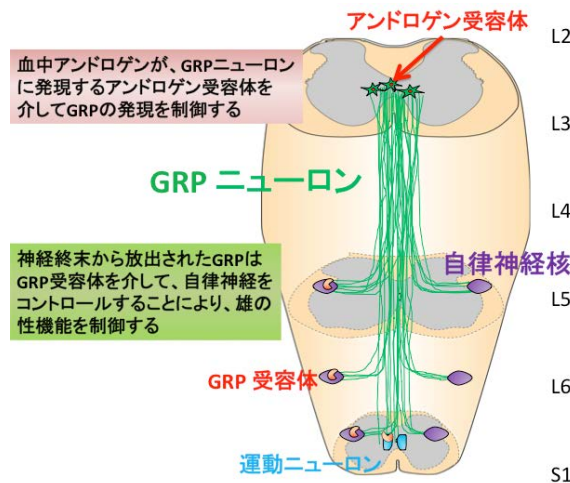


図1. オスの性機能専用神経回路の概略図。脊髄（腰髄）にあるガストリン放出ペプチド（GRP）系がオス優位な神経回路を構築し、勃起や射精などのオスの性機能を調節しています。

発達段階における脊髄GRP系の性差解析

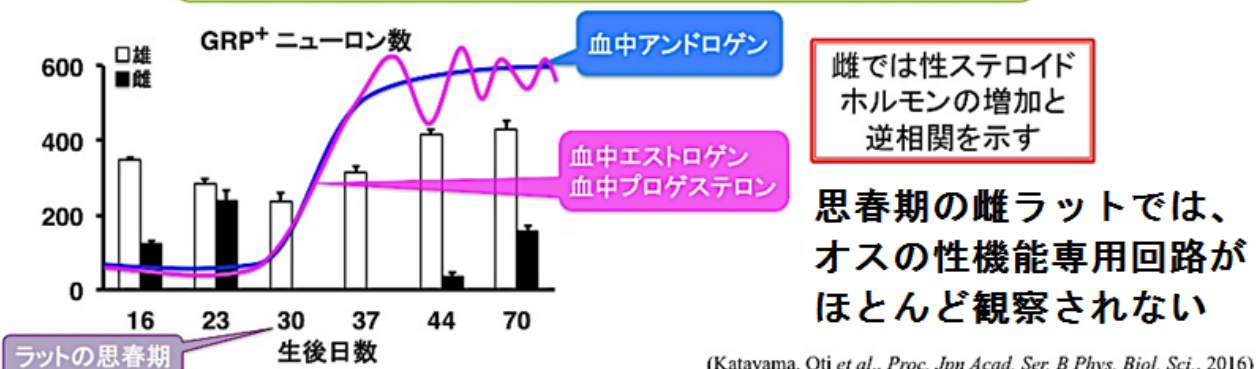


図2. 発達段階におけるオスの性機能専用神経回路の性差。思春期以降、オスでは血中アンドロゲンの上昇と相関してGRPニューロン数が増加するのに対し、メスではこの時期、GRPニューロンはほとんど観察されません。本研究グループは、メスの思春期に血中で増加する女性ホルモン（エストロゲン、プロゲステロン）がGRPニューロンに作用し、性差構築が強調されると考えました。

PRESS RELEASE

<研究成果の内容>

坂本准教授らの研究グループは、オスの性機能専用回路が「蛍光タンパク質 (Venus)」で区別できる遺伝子改変ラットを作出しました。このラットのオスに女性ホルモンであるエストロゲンとプロゲステロンをそれぞれ慢性投与しました。その結果、特にプロゲステロンがアンドロゲン存在下では、オスの性機能専用回路を強く抑制することが分かりました (図 3)。さらに、女性ホルモン受容体を持たない培養細胞にアンドロゲン受容体を強制的に発現させ、ヒト GRP プロモーター活性を調べたところ、ヒト GRP 発現も代表的な男性ホルモンとして知られているアンドロゲン³⁾に依存的に増加することや、プロゲステロンはアンドロゲン受容体の作用を阻害することによりヒト GRP 発現を抑制することなどが分かりました。

これらの結果から、男性ホルモンのみならず、女性ホルモンもオスの性機能専用回路を調節していること、さらにはメスの思春期において劇的に上昇する血中プロゲステロンは、脊髄の GRP 発現を抑制することにより脊髄・性機能専用回路の性差構築を強調することが明らかになりました。

成熟雄に精巣インタクトで、慢性雌性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン)をアディティブに投与し、Venus発現を解析

- ・精巣＋コントロール群
- ・精巣＋エストロゲン投与群
- ・精巣＋プロゲステロン投与群

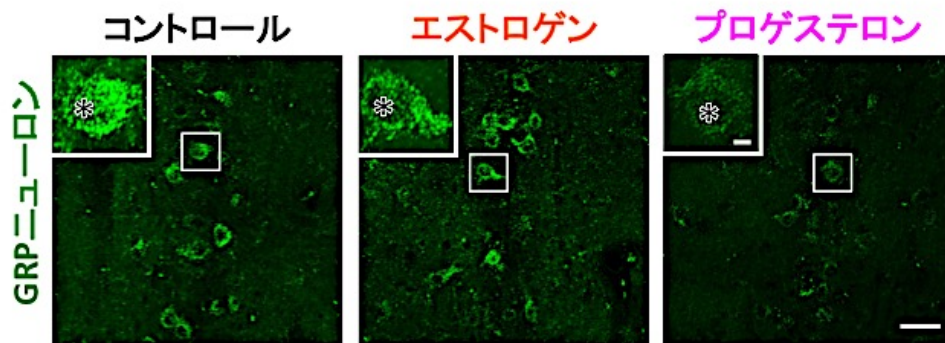
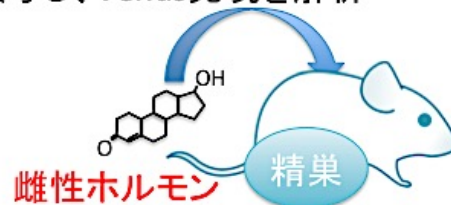


図 3. 精巣がある状態のオスに女性ホルモン (エストロゲン、プロゲステロン) を慢性投与した結果、プロゲステロン投与により GRP 発現が減衰すること (上記画像：右) が明らかになりました。

<社会的な意義>

性ホルモンと生殖行動には密接な関係があることがよく知られています。今回の成果から、ペニス反射と勃起を司る神経回路メカニズムにおいて、男性ホルモンは『促進的』に、女性ホルモンは『抑制的』に作用することを明らかにしました。また、GRP・GRP 受容体系は小細胞性肺がんや前立腺がんが高発現し、がん細胞の増殖や成長に関わることが報告されています。今回の研究成果は、将来、ヒトにおける性差医療の発展や畜産動物の繁殖、哺乳類における生殖・性行動の生理メカニズム、関連する腺がんなどの増殖メカニズム解明などに結びつくことが期待されます。



PRESS RELEASE

■論文情報等

論文名 : Effects of sex steroids on the spinal gastrin-releasing peptide system controlling male sexual function in rats.

「オスの性機能を調節する脊髄神経回路系における性ステロイドホルモンの作用」

掲載誌 : *Endocrinology*

著 者 : Takumi Oti, Keiko Takanami, Saya Ito, Takashi Ueda, Ken Ichi Matsuda, Mitsuhiro Kawata, Jintetsu Soh, Osamu Ukimura, Tatsuya Sakamoto and Hirotaka Sakamoto

D O I : 10.1210/en.2018-00043

発表論文はこちらからご確認いただけます。

<https://academic.oup.com/endo/article-abstract/159/4/1886/4924486?redirectedFrom=fulltext>



■研究資金

本研究は、下記の支援を受けて実施しました。

- ・日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金 若手研究 (A) 24680039 研究代表者 : 坂本浩隆
- ・JSPS 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 15K15202 研究代表者 : 坂本浩隆
- ・JSPS 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金 15KK0257 研究代表者 : 坂本浩隆
- ・JSPS 科学研究費補助金 基盤研究 (S) 15H05724 研究分担者 : 坂本浩隆
- ・JSPS 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型) 16H06280 研究支援分担者 : 坂本浩隆
- ・JSPS 科学研究費補助金 特別研究員奨励費 15J40220 研究代表者 : 高浪景子
- ・JSPS 科学研究費補助金 特別研究員奨励費 13J08283 研究代表者 : 越智拓海

■補足・用語説明

1) プロゲステロン

ステロイドホルモンの一種で「黄体ホルモン」とも呼ばれています。女性ホルモンのひとつです。

2) ガストリン放出ペプチド (GRP)

ブタの胃から単離された生理活性ペプチドです。概日リズムや情動行動の調節、かゆみ感覚の伝達など多くの生理作用が報告されています。本研究グループでは、ラットにおいて GRP を発現する脊髄ニューロンがオスの性機能を調節することを発見しています。

3) アンドロゲン

ステロイドホルモンの一種で、代表的な男性ホルモンとして知られています。

PRESS RELEASE

<お問い合わせ>

岡山大学大学院自然科学研究科（理）

理学部附属臨海実験所

准教授 坂本 浩隆

（電話番号）0869-34-5210

（FAX番号）0869-34-5211

（メール）hsakamo@okayama-u.ac.jp

<http://www.science.okayama-u.ac.jp/~rinkai/index.html>

京都府立医科大学泌尿器科学教室

教授 浮村理

（電話番号）075-251-5595

（FAX番号）075-251-5598

（メール）uro1@koto.kpu-m.ac.jp

<https://www.kpu-m.ac.jp/doc/classes/igaku/kinou/62.html>

