造精機能障害に対する PDE5 阻害薬の効果

清水 翔吾¹⁾, Fotios Dimitriadis²⁾, Nikolaos Sofikitis²⁾, 齊藤 源顕¹⁾

要約：ホスホジエステラーゼ (PDE) は細胞内セカンドメッセンジャーである cyclic guanosine monophosphate (cGMP) および cyclic adenosine monophosphate (cAMP) を分解し、細胞内シグナルを調整する。PDE ファミリーのうち、PDE5 は cGMP 選択的に作用し、精巣臓器だけでなく生殖器の様々な箇所に発現している。PDE5 阻害薬は、男性不妊症の主な原因となる特発性造精機能障害の患者において、精子数、精子運動率および精子正常形態率を改善するという報告が散見される。精細管間質に存在するライディッヒ細胞は男性ホルモン (テストステロン等) の産生・分泌を行い、セルトリ細胞にテストステロンを供給する。一方、セルトリ細胞は精子形成に関与する細胞に栄養を与える機能を持つ。筆者らは、PDE5 が発現するライディッヒ細胞と精細管周囲筋様細胞に着目し、PDE5 阻害薬による造精機能障害改善の作用機序について検討を行った。PDE5 阻害薬であるバルデナフィルとシルデナフィルをそれぞれ 12 週間、乏精子症かつ精子無力症患者に投薬した。投薬前と比較して投薬後では、ライディッヒ細胞分泌能の指標となる血清インスリン様ペプチド 3 および精液検査での精子濃度および精子運動率が増加していた。この結果から、PDE5 阻害薬による cGMP の増加がライディッヒ細胞分泌能を刺激し、精子濃度および精子運動率の増加に繋がる可能性が示唆された。さらに筆者らは、PDE5 阻害薬が精子形成を促進する作用機序として、セルトリ細胞に着目した。セルトリ細胞での PDE5 の発現は報告されていないが、PDE5 が発現する精細管周囲筋様細胞は成長因子を放出し、セルトリ細胞分泌能を刺激することがマウスで報告されている。筆者らは、閉塞性無精子症および非閉塞性無精子症患者に対して、PDE5 阻害薬

であるバルデナフィルを投薬したところ、投薬後では投薬前と比べて、セルトリ細胞分泌能の指標であるアンドロゲン結合タンパク質分泌量が増加していた。本稿では、造精機能障害における PDE5 阻害薬の効果とその作用機序について、筆者らの研究結果を中心に紹介したい。

1. 諸言

古くから注目されてきた女性不妊症に加え、近年、男性不妊症に関しても一般的に理解が進んでいる。世界保健機関 (WHO) による不妊に関する調査では、男性側に原因があるとされる場合が不妊症例の約半数とされ(1)、全男性の 7% 近くが不妊の問題を抱えるという報告がなされている(2)。男性不妊症に対する治療法としては、男性の妊孕能回復もしくは増強を目的とした手術療法、妊孕能の低い精子をターゲットとした生殖補助医療技術および薬物療法の 3 種類に大別される(3)。生殖補助医療 (体外受精-胚移植、顕微授精、凍結胚・融解移植) は男性不妊に対して魅力的な治療法ではあるが、最も効果的といわれる生殖補助医療においても、高い出生率は期待できないため、薬物療法との併用が必要となる。現在の薬物療法の主体は、精子形成に必要な栄養素やホルモンの補充等であるが、こちらも奏効率は高くない。理由として、男性不妊症の 70% 前後を占める造精機能障害の 50% 以上が原因不明の特発性造精機能障害であるため、治療が困難になっていることが挙げられる(2)。医学研究の進歩により、以前は特発性と考えられていたものに対しても解析・診断が進み、原因が明らかになってきているが、特発性造精機能障害に対して安全で効果的な薬物を開発し、臨床応用することは極めて重要である。

キーワード：PDE5 阻害薬、特発性造精機能障害、無精子症、ライディッヒ細胞、セルトリ細胞

¹⁾ 高知大学 教育研究部 医療学系基礎医学部門 薬理学講座 (〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮)

²⁾ Department of Urology, University of Ioannina School of Medicine (P.O. Box 1186, 45110 Ioannina, Greece)

E-mail: shimizu-sh@kochi-u.ac.jp 原稿受領日：2015 年 11 月 2 日、依頼原稿

Title: Effects of phosphodiesterase 5 inhibitors on testicular dysfunction

Author: Shogo Shimizu, Fotios Dimitriadis, Nikolaos Sofikitis, Motoaki Saito

ホスホジエステラーゼ (PDE) 5 阻害薬は平滑筋を弛緩させ血流量を増加させることから、当初、勃起不全治療薬として適用され、引き続き肺動脈性肺高血圧症、2014 年には前立腺肥大症を伴う排尿障害改善薬としても適用が拡大された。近年、PDE5 阻害薬が、特発性造精機能障害の患者においても精子数、精子運動能および精子構造を改善するという報告が散見される(3-6)。

2. 造精機能障害

本邦において不妊とは、「健康な夫婦が避妊をしないで夫婦生活を送っているにもかかわらず、1 年間妊娠しないこと」と定義される。男性不妊症は大きく分類すると、造精機能障害、精路通過障害、副性器障害および性機能障害に大別される(2)。精巣は 1000 本を超える精細管で構成され、精細管には精子を作る精祖細胞に栄養を与えるセルトリ細胞、精細管周囲の間質に男性ホルモン(テストステロン等)を産生・分泌するライディッヒ細胞が存在する。そして、精巣において、精祖細胞、精母細胞、精子細胞、さらに精子形成に至る。しかし、その過程で問題が生じることにより造精機能障害となる(4)。造精機能障害の原因としては特発性を除くと視床下部および下垂体障害、精索静脈瘤、停留精巣および染色体異常などが報告されている(2)。本邦の医療施設での精液検査は基本的に WHO が推奨する検査方法を採用している。2010 年に改訂された WHO の精液検査マニュアルには、精液所見(精液検査の結果)の基準値が以下のように設けられている：精液量 1.5 ml 以上、pH 7.2 以上、精子濃度 15×10^6 /ml 以上、総精子量 39×10^6 /ml 以上、精子運動率 40% 以上、精子正常形態率 4%、精子生存率 58% 以上、白血球 1×10^6 /ml 以上(7)。精液症状の表現方法として、精子濃度 15×10^6 /ml 未満もしくは総精子数 3900 万未満である場合が乏精子症、運動率が 32% 未満である精子無力症、(遠心分離により)精液中に精子が存在しない無精子症、精液が射精されない無精液症などが挙げられる(2)。精液中の精子濃度が低い乏精子症は、男性不妊の原因として最も多いと報告されている。一方、無精子症は全男性の 1%、男性不妊症の患者の 10~15% と考えられている(8)。無精子症は、精子が全く造られていない非閉塞性無精子症と、精子が造られていても精路の狭窄や機能的閉塞といった精路通過障害が生じている閉塞性無精子症に分けられる(3)。

3. 精巣と PDE ファミリー

PDE は、細胞内セカンドメッセンジャーである

cyclic adenosine monophosphate (cAMP) および cyclic guanosine monophosphate (cGMP) をそれぞれ 5'-AMP および 5'-GMP に加水分解し、細胞内のシグナル伝達を調節する酵素である(9)。PDE ファミリーは PDE1 から PDE12 までのファミリーに分類されている(4, 10)。PDE4, PDE7, PDE8 は cAMP 選択的に、PDE5, PDE6, PDE9 は cGMP 選択的に、PDE1~3, PDE10, PDE11 は cAMP と cGMP 両方を加水分解することが知られている(4)。PDE ファミリーの中でも PDE5 は精巣および生殖器においても広く分布し、精子形成および射精に至る過程で重要な働きをしていることが報告されている(4)。精巣において、PDE5 はライディッヒ細胞と精細管周囲筋様細胞に発現することが、思春期または成熟期のラットで報告されている(11)。この発見により、哺乳類精巣において cGMP は精巣血管の拡張のみならず、ライディッヒ細胞でのテストステロン合成および精細管の弛緩による精子の移動に関与する可能性が示唆された(11)。ライディッヒ細胞での PDE5 の発現は、ライディッヒ細胞での分泌機構に関わると考えられているが(3, 11)、セルトリ細胞では PDE5 の発現がないことから、他の PDE サブタイプ(PDE1, PDE3)が cGMP 代謝に関与している可能性がある(11)。さらに、セルトリ細胞において、cGMP 加水分解はカルシウムおよびカルモジュリン刺激によって起きることが報告されている(12, 13)。PDE-8A はマウスのライディッヒ細胞に発現し、ライディッヒ細胞におけるホルモンなどステロイド産生制御にかかわる PDE ファミリーの一つであるとの報告がある(14)。

4. ライディッヒ細胞と PDE5 阻害薬

PDE5 阻害薬であるバルデナフィルやシルデナフィルが男性不妊の一部において、精子数、精子運動能および精子構造を改善するという報告がある(3-6, 15)。筆者らは PDE5 阻害薬が精子濃度および精子運動能を改善する機序として、ライディッヒ細胞分泌能(Leydig cell secretory function: LCSF)に作用しているとの仮説を立てた。そこで、LCSF の指標として末梢血でのインスリン様ペプチド 3 (INSL3)に着目し、LCSF と精液検査項目に対する PDE5 阻害薬の効果を検討した。研究方法として、乏精子症かつ精子無力症である患者を無作為に 4 群に分け、バルデナフィル (10 mg/day) 治療群 (23 名)、シルデナフィル (50 mg/day) 治療群 (25 名)、L-カルニチン (1000 mg/day) 治療群 (26 名)、非治療群 (22 名)を用意し、12 週間薬物治療を実施した(3)。そして、PDE5 阻害薬投与前後での血清 INSL3 値および精液検査項目を比較検討した。L-カルニチン

は精子運動率等および造精機能障害を改善することが報告されているが(13), 本研究では, L-カルニチン治療群において治療前後で各項目に変化は見られなかった。一方, バルデナフィルおよびシルデナフィル治療後において, 精子濃度, 精子運動率, INSL3 値および精子正常形態率の増加がみられた。血清テストステロン濃度は, PDE5 阻害薬投薬前と比べて投与後では上昇傾向がみられたが, 統計学的有意差は見られなかった(表 1)。ライディッヒ細胞を刺激する黄体形成ホルモンおよびセルトリ細胞を刺激する卵胞刺激ホルモンは, シルデナフィルおよびバルデナフィル投与前後において変化は見られなかった。以上の結果から, 著者らは, PDE5 阻害薬による LCSF の増加が, 乏精子症かつ精子無力症である患者での精液検査項目の改善ならびに精子形成の増加につながったと推測した。なお LCSF の増加は, 精巣上体内のテストステロン濃度を上昇させ, 精巣上体内の精子成熟過程を改善することが知られている(3)。基礎研究において, Kostic らの研究グループは, シルデナフィルの慢性投与は cGMP 経路に作用して, ラットの血清テストステロン値ならびにライディッヒ細胞のステロイド産生能を増加させることを報告した(16)。引き続き, シルデナフィル投与 60, 120 分後という急性期の段階でも, ラット血清テストステロン値が増加することを報告している(17)。さらに, ヒトにおいても, シルデナフィルの投与により血清テストステロン値が増加することが報告されている(18)。よって, PDE5 阻害薬投与は, LCSF 増加を介して精子形成能および精子運動能の改善につながる可能性が示唆された。

5. セルトリ細胞と PDE5 阻害薬

現在まで, セルトリ細胞の機能における PDE5 の役割はほとんど明らかになっていない。セルトリ細胞の分泌機能はライディッヒ細胞分泌機能に依存していることから, PDE5 阻害薬の作用機序として, ライディッヒ細胞に作用してテストステロンを放出し, 間接的にセルトリ細胞分泌機能を増強させている可能性が考えられた(13)。また, 動物レベルにおいて精細管周囲筋様細胞では cGMP を介し, 細胞外マトリックス (fibronectin, type I and IV collagens, proteoglycans) および成長因子 (PModS, TGF beta, IGF-I, activin-A) の放出に関与する可能性がある。後者の成長因子はセルトリ細胞機能に影響することが知られていることから(19), PDE5 阻害薬は PDE5 が発現する精細管周囲筋様細胞に作用して, セルトリ細胞の分泌機能に影響を及ぼし, 精子形成に重要な働きをしていると考えられる。

筆者らは, PDE5 阻害薬が精子濃度および精子運動能を改善する作用機序として, 間接的にセルトリ細胞に作用してセルトリ細胞分泌能を増強していると考えた(13)。そこで, セルトリ細胞分泌能の指標としてアンドロゲン結合タンパク質 (androgen binding protein: ABP) に注目し, 閉塞性無精子症および非閉塞性無精子症患者の精子形成および ABP 分泌量に対するバルデナフィルの効果を検討した(13)。研究方法として, 閉塞性無精子症患者 (n=19) および非閉塞性無精子症患者 (n=68) に対して右精巣生検を行い, HE 染色, ABP 分泌量の測定ならびに精子の有無を調べた(13)。その結果より, バルデナフィルの投与期間を短期 (10 週間) と長期 (14 週間) に分け, ABP 分泌量への効果

表 1 精液検査, INSL3 および血清テストステロンに対する PDE5 阻害薬の効果

	精液量 (ml)	精子濃度 ($\times 10^6/\text{ml}$)	精子運動率 (%)	INSL3 (pg/ml)	精子正常形態率 (%)	血清テストステロン (ng/ml)
治療前						
バルデナフィル治療群	2.6 $\pm$ 0.5	10.6 $\pm$ 4.5	19.3 $\pm$ 8.2	978 $\pm$ 180	24.3 $\pm$ 8.2	7.79 $\pm$ 2.18
シルデナフィル治療群	2.4 $\pm$ 0.3	9.5 $\pm$ 4.4	25.7 $\pm$ 11.7	894 $\pm$ 198	23.6 $\pm$ 10.1	6.27 $\pm$ 1.74
L-カルニチン治療群	2.6 $\pm$ 0.4	10.0 $\pm$ 4.8	26.8 $\pm$ 7.9	983 $\pm$ 216	18.9 $\pm$ 5.7	6.71 $\pm$ 1.82
無治療群	2.7 $\pm$ 0.4	11.2 $\pm$ 4.1	27.4 $\pm$ 8.3	1003 $\pm$ 171	16.5 $\pm$ 6.1	5.96 $\pm$ 1.75
治療後						
バルデナフィル治療群	3.1 $\pm$ 0.4	22.6 $\pm$ 8.2 *	39.2 $\pm$ 10.6 *	1363 $\pm$ 221 *	40.6 $\pm$ 9.0 *	9.52 $\pm$ 3.02
シルデナフィル治療群	2.8 $\pm$ 0.4	24.3 $\pm$ 9.4 *	47.1 $\pm$ 12.1 *	1309 $\pm$ 238 *	41.3 $\pm$ 8.6 *	8.24 $\pm$ 2.84
L-カルニチン治療群	2.4 $\pm$ 0.3	15.4 $\pm$ 6.7	35.6 $\pm$ 15.5	1111 $\pm$ 231	25.8 $\pm$ 9.8	6.25 $\pm$ 1.72
無治療群	2.3 $\pm$ 0.5	16.3 $\pm$ 7.0	24.7 $\pm$ 10.8	854 $\pm$ 209	23.7 $\pm$ 8.1	5.22 $\pm$ 1.31

平均値 $\pm$ 標準偏差。INSL3: インスリン様ペプチド 3 (ライディッヒ細胞分泌能の指標)。バルデナフィル治療群: 乏精子症かつ精子無力症患者に 12 週間バルデナフィル (10 mg/day) を投薬した群。シルデナフィル治療群: 乏精子症かつ精子無力症患者に 12 週間シルデナフィル (50 mg/day) を投薬した群。L-カルニチン治療群: 乏精子症かつ精子無力症患者に 12 週間 L-カルニチン (1000 mg/day) を投薬した群。
*: 治療前と比べて有意差あり ($P < 0.05$)。 (文献 3 より改変引用)

を検討した。詳細としては、閉塞性無精子症患者において19名中19名に精子が確認され、顕微授精を望んだ18組のうち、妊娠が確認されなかった10組に、10週間のバルデナフィル (20 mg/day) の薬物治療を行った。一方、非閉塞性無精子症男性患者では68名中38名に精子が確認され、顕微授精を望んだ37組のうち妊娠が確認されなかった23組の中で、非閉塞性無精子症患者14名にバルデナフィル (20 mg/day) を、9名にL-カルニチン (1000 mg/day) を14週間それぞれ投与した。なお、非閉塞性無精子症患者において勃起不全の症状はない。その結果、ABP分泌量は、閉塞性無精子症患者 (n=19) に比べて非閉塞性無精子症患者 (n=68) では有意に低い値を示した。また、非閉塞性無精子症患者の中でも精子が確認された患者 (n=38) の方が、精子が確認されなかった患者 (n=30) よりもABP分泌量が高かった (表2)。さらに、バルデナフィル投与により、閉塞性無精子症患者および非閉塞性無精子症男性のABP分泌量が増加することが明らかとなった (表3)。精子受精能に対しては、バルデナフィル投与による統計学的有意な影響はみられな

かった(13)。以上の結果より、バルデナフィルはセルトリ細胞分泌能に作用することが示唆された。

6. PDE5 阻害薬の選択性

他の臨床試験では精液検査項目において、バルデナフィルおよびシルデナフィル投与により改善効果は見られなかったという、相反する報告も存在する(20-22)。Cuadraらは、ヒトの精液にシルデナフィルを加えた際、低濃度 (0.4 nmol/l) かつ暴露した時間が短時間 (4時間) の場合、精子運動率が上昇するが、高濃度 (40 nmol/l) もしくは長時間 (48時間) 暴露させると精子運動率が有意に減少することを報告した(23)。Mostafaらは、精子無力症患者の精子にタダラフィルを加えた際、シルデナフィルでの報告と同様に(23)、低濃度では精子運動率が上昇するが、高濃度では、精子運動率が減少することを報告した(24)。また、ラットにタダラフィルを3週間および6週間長期投与することにより、精巣重量、精子濃度および精子運動率の減少、精子奇形率の増加が報告されている(25)。以上の報告より、高濃度もしくは長期のPDE5阻害薬投与は、精巣臓器、精子形成能および受精能に有害な作用をもたらす可能性が考えられる。これらの報告の一因として、現存するPDE5阻害薬の選択性の問題が指摘されている。すなわち、現存するPDE5阻害薬はPDE11など他のPDEサブタイプも阻害することが報告されている(25)。そのため、複数のPDEサブタイプが発現する精巣において、PDE5阻害薬が他のPDEサブタイプを阻害している可能性がある。PDE11は精巣 (ライディッヒ細胞や生殖細胞) および前立腺等に分布しており、基礎研究において、PDE11をノックアウトしたマウスから射精した精液を調べたところ、精子濃度、精子運動率および精子生存率の低下がみられた(26)。

表2 閉塞性無精子症と非閉塞性無精子症患者での精巣組織におけるアンドロゲン結合タンパク質分泌量

Group	ABP 分泌量 (pmol 100 mg ⁻¹ 10 h ⁻¹)
OA (n=19)	0.62 ± 0.12
N-OA (精子有+精子無) (n=68)	0.32 ± 0.13 *
N-OA (精子有) (n=38)	0.40 ± 0.10 *
N-OA (精子無) (n=30)	0.24 ± 0.09 *,#

平均値±標準偏差。OA：顕微授精により妊娠が成功しなかった閉塞性無精子症患者の精巣組織。N-OA：顕微授精により妊娠が成功しなかった非閉塞性無精子症患者の精巣組織。精子有：非閉塞性無精子症患者の精巣組織において精子が確認された男性。精子無：非閉塞性無精子症患者の精巣組織において精子が確認されなかった男性。ABP：アンドロゲン結合タンパク質。*：OAと比べて有意差あり (P<0.05)。#：N-OA (精子有) と比べて有意差あり (P<0.05)。(文献13より改変引用)

表3 精巣組織におけるアンドロゲン結合タンパク質分泌量に対するバルデナフィルの効果 (in vitro)

Group	ABP 分泌量 (pmol 100 mg ⁻¹ 10 h ⁻¹)		血清テストステロン (ng ml ⁻¹)	
	治療前	治療後	治療前	治療後
OA+バルデナフィル (n=10)	0.58 ± 0.10	0.76 ± 0.09 *	8.1 ± 1.6	9.1 ± 1.8
N-OA+バルデナフィル (n=14)	0.38 ± 0.09 *	0.54 ± 0.08 [#] , §	6.5 ± 1.9	8.2 ± 1.8
N-OA+L-カルニチン (n=9)	0.36 ± 0.10 *	0.29 ± 0.08 [§]	6.7 ± 1.8	7.0 ± 2.2

平均値±標準偏差。OA+バルデナフィル：顕微授精により妊娠が成功しなかった閉塞性無精子症患者に対し、バルデナフィル (20 mg/day) を10週間投与した群。N-OA+バルデナフィル：顕微授精により妊娠が成功しなかった非閉塞性無精子症患者に対し、バルデナフィル (20 mg/day) を14週間投与した群。N-OA+L-カルニチン：顕微授精により妊娠が成功しなかった非閉塞性無精子症患者に対し、L-カルニチン (1000 mg/day) を14週間投与した群。ABP：アンドロゲン結合タンパク質。*：OA+バルデナフィル (治療前) と比べて有意差あり (P<0.05)。[#]：N-OA+バルデナフィル (治療前) と比べて有意差あり (P<0.05)。[§]：OA+バルデナフィル (治療後) と比べて有意差あり (P<0.05)。(文献13より改変引用)

7. 生殖器系と PDE5 阻害薬

精子は精巣から精巣網を経て、精巣上体を通過するにつれて、運動能および受精能を次第に獲得していき、精子の成熟が起きる。PDE5 はヒトおよびラットの精巣上体の平滑筋に発現し、cGMP 経路を介した精巣上体の収縮制御を通して、精巣上体での精子輸送や精子成熟に関与することが報告されている(27)。射精管と精巣上体をつなぐ精管平滑筋および精囊上皮においても、PDE5 の発現がヒトで報告されている(28, 29)。シルデナフィル投与による PDE5 阻害が、精管筋層 cGMP を介して精管平滑筋の弛緩を誘導するとされ、勃起障害だけでなく射精障害に対しても有効性が期待されている(30)。

8. おわりに

PDE5 阻害薬による精子形成能の改善効果がヒトおよび動物モデルにおいて報告されているが、有効性および作用機序等不明な点が多い。PDE サブタイプは精巣および精巣上体など生殖器の様々な箇所に発現していることから、今後現存の PDE5 阻害薬に加え、PDE5 に対してより選択性の高い薬剤による精子形成、精子運動率および精子受精能への効果の検討が必要である。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.
- 2) Krausz C. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25:271-285.
- 3) Dimitriadis F, et al. BJU Int. 2010;106:1181-1185.
- 4) Dimitriadis F, et al. Asian J Androl. 2008;10:115-133.
- 5) du Plessis SS, et al. Fertil Steril. 2004;81:1026-1033.
- 6) Pomara G, et al. Fertil Steril. 2007;88:860-865.
- 7) Esteves SC, et al. Open Reprod Sci J. 2011;3:7-15.
- 8) Cocuzza M, et al. Clinics (Sao Paulo). 2013;68 Suppl 1:15-26.

- 9) Bender AT, et al. Pharmacol Rev. 2006;58:488-520.
- 10) Wood ER, et al. J Biol Chem. 2015;290:19681-19696.
- 11) Scipioni A, et al. Histochem Cell Biol. 2005;124:401-407.
- 12) Conti M, et al. Biochemistry. 1995;34:7979-7987.
- 13) Dimitriadis F, et al. Andrologia. 2012;44 Suppl 1:144-153.
- 14) Vasta V, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:19925-19930.
- 15) Jannini EA, et al. Fertil Steril. 2004;81:705-707.
- 16) Andric SA, et al. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010;299:544-550.
- 17) Janjic MM, et al. J Sex Med. 2012;9:2534-2543.
- 18) Spitzer M, et al. Andrology. 2013;1:913-918.
- 19) Maekawa M, et al. Arch Histol Cytol. 1996;59:1-13.
- 20) Jarvi K, et al. J Urol. 2008;179:1060-1065.
- 21) Aversa A, et al. Hum Reprod. 2000;15:131-134.
- 22) Purvis K, et al. Br J Clin Pharmacol. 2002;53 Suppl 1:53-60.
- 23) Cuadra DL, et al. Am J Obstet Gynecol. 2000;182:1013-1015.
- 24) Mostafa T. Andrologia. 2007;39:12-15.
- 25) Khalaf MA, et al. Andrologia. 2012;44 Suppl 1:370-375.
- 26) Wayman C, et al. Int J Impot Res. 2005;17:216-223.
- 27) Mietens A, et al. Mol Cell Endocrinol. 2012;349:145-153.
- 28) Mancina R, et al. Mol Hum Reprod. 2005;11:107-115.
- 29) Uckert S, et al. J Sex Med. 2011;8:3058-3065.
- 30) Sundkvist E, et al. Biochem Pharmacol. 2002;63:945-949.

著者プロフィール

清水 翔吾 (しみず しょうご)

高知大学 医学部 薬理学講座, 助教, 博士 (生命科学)。

◇ 2009 年鳥取大学医学部生命科学科卒業, '13 年鳥取大学大学院医学研究科博士後期課程修了, 日本学術振興会特別研究員 DC1, 米国イェール大学医学部泌尿器科 Postgraduate Fellow, 日本学術振興会特別研究員 PD, '14 年より現職。◇研究テーマ: 虚血と造精機能障害, ストレス制御による排尿反射。◇趣味: ヴィオラ (楽器演奏)。

Fotios Dimitriadis (フォティオス デイミトリアディス)

イオアニア大学 医学部 泌尿器科, 博士 (医学)。

Nikolaos Sofikitis (ニコラオス ソフィキティス)

イオアニア大学 医学部 泌尿器科, 教授, 博士 (医学)。

齊藤 源顕 (さいとう もとあき)

高知大学 医学部 薬理学講座, 教授, 博士 (医学)。

◇ 1991 年鳥取大学医学部医学科卒業, 鳥取大学医学部附属病院泌尿器科・医員, '93 年米国イェール大学医学部泌尿器科学, '08 年鳥取大学医学部病態解析医学講座准教授, '13 年より現職。◇研究テーマ: 虚血と下部尿路障害。◇趣味: 釣り, カヌー。