

アシタバ成分を利用したヒト及び家畜の不妊症の改善

SATテクノロジー・ショーケース2017

■ はじめに

我々の研究室では、ヒトの不妊症及び家畜の繁殖力低下を、生殖医療ではなく食成分から改善することを目指している。

現在、日本では6-7組に1組の夫婦が不妊症である。2013年には1回30-40万円の体外受精の治療回数が実に38万件に及び、この数字は年々増加の一途を辿っている。しかも、体外受精の技術は進歩しているものの、1回で成功する例は少なく、25%が100-200万円、5%が500万円以上の治療費を支払っている。経済的負担に加え、女性の肉体的、精神的負担も極めて大きい。不妊症の原因として、女性の「子作り」の高年齢化や過度のダイエットなどに加え、日本を含め複数の国で男性の精子数減少もクローズアップされている。例えば、フランスでは15年間で精子数が3分の2まで減少している。精子数減少の原因は、かつては内分泌かく乱物質の関与が疑われていたが、現在は、肥満などの生活習慣病との関連が有力視されつつある。

一方、畜産分野では地球温暖化の影響もあり、夏の暑熱ストレスで繁殖力が低下する夏季不妊が年々深刻化している。これは、日本におけるタンパク源の自給率低下のみならず、畜産農家の経営を圧迫し農業離れを加速する。畜産分野においても、生殖技術の発展は目覚しく、暑熱ストレスへの対応にも導入はされているものの、実質的な効果は得られていないのが現状である。

少子化問題や低い食料自給率の問題を抱える日本にとって、上記の状況に対し現実的な解決策が求められている。

■ 活動内容

我々は、日本の作物の高付加価値化の視点、及び高い収穫量から、八丈島原産の作物「アシタバ」に着目し、当研究室が持つモデル動物を用いたユニークな実験系により、アシタバ成分カルコンが暑熱ストレスによる卵巣及び精巣の機能低下を改善することを見出している。尚、暑熱ストレスは体内で酸化ストレスに変換されることから、本実験系は、ヒトにおける種々のストレスのモデルにもなりうる。

1. 卵巣へのアシタバ成分の効果

女性の不妊の要因として、排卵障害が挙げられる。種々のストレスや高年齢化に伴い、体内の抗酸化酵素の発現減少、還元型コエンザイムQの減少など、抗酸化機能

の低下が進み、卵巣は酸化ストレスを受けやすい環境に陥る。それが排卵障害に繋がると考えられる。家畜の夏季不妊も同様で、暑熱ストレスで発生する活性酸素種が卵胞発育を抑制し排卵障害を誘発する。

●アシタバ成分カルコンは暑熱ストレスによるラット排卵数減少を改善する

図1に示すように、雌ラットを暑熱ストレス下(35℃)で飼育した時の排卵数は、通常温度(25℃)の飼育と比較して極端に低下する。しかし、アシタバの機能性成分であるカルコンやクマリン、あるいはアシタバ粉末そのものを経口で摂取することで、低下する排卵数は改善される。

卵胞の排卵か閉鎖かの運命決定には、その主要な構成細胞である顆粒層細胞の生存・死が鍵を握る。顆粒層細胞は酸化ストレスに弱く、細胞死を起こすことで卵胞は閉鎖する。排卵数改善のメカニズムとして、カルコンにより顆粒層細胞の抗酸化酵素(ヘムオキシゲナーゼ-1やカタラーゼなど)の発現が誘導され、これら酵素が暑熱ストレスにより発生する活性酸素種を消去するためと考えられる。更には、顆粒層細胞の生存シグナルの活性化も関係する。

●アシタバ成分カルコンは暑熱ストレスによるマウスの発情周期の遅延を改善する

図2に示すように、雌ラットを通常温度下(25℃)で飼育した際の発情周期(ヒトの性周期)は4日であるが、暑熱ストレス下(35℃)では約7日に遅延する。しかし、アシタバ成分カルコンを摂取させることで、もとの4日に戻すことができる。

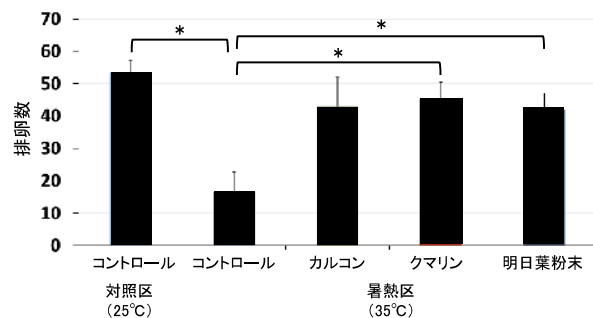


図1 アシタバによるストレス依存的な排卵数減少の改善

代表発表者 **宮崎 均 (みやざき ひとし)**
 所属 **筑波大学・生命環境系**
 問合せ先 〒305-8572 茨城県つくば市天王台1-1-1
 TEL: 029-853-7720 FAX: 029-853-7723
 miyazaki.hitoshi.gb@u.tsukuba.ac.jp

■キーワード: (1) 不妊症
 (2) 夏季不妊
 (3) アシタバカルコン
 ■共同研究者: 國府大智

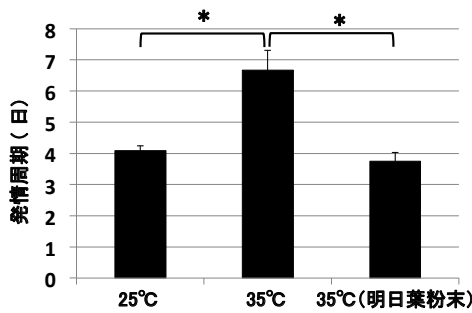


図2 アシタバによるストレス依存的な発情周期遅延の改善

2. 精巣へのアシタバ成分の効果

●アシタバ成分カルコンは暑熱ストレスによるマウスの造精能低下を改善する

精子は、精原細胞から精母細胞、精子細胞を経て成熟精子へと成熟する(造精)。ストレスに弱い精母細胞から成熟精子までは約4週間を要する。図3のように、雄マウスの精巣に15分間の暑熱ストレス(42°C)を負荷した4週間後の精子数は、対照マウス(33°C処理)に比べ明らかな減少を示す。一方、アシタバカルコンを摂取したマウスの精子は、暑熱ストレスの影響を受けないことが分かる。精子数だけでなく、精子の運動率や運動速度等においても明らかな改善が見られた。

精巣においても、アシタバ成分投与による抗酸化酵素の発現誘導が観察されたことから、卵巣と同様のメカニズムで酸化ストレスを抑制すると予想される。

●アシタバ成分カルコンは暑熱ストレスによるマウスの成熟精子の運動率低下を改善する。

雄マウスの精巣に15分間の暑熱ストレス(42°C)を負荷した24時間後の精子の運動率は、対照マウス(33°C処理)に比べ顕著な低値を示した。しかし、アシタバ投与で明らかな改善が確認された。

3. アシタバの寒冷地における生育の実証

八丈島原産のアシタバは寒さに弱い欠点を持つ。我々は耐寒性の新品種「原生林あしたば」を開発した(株)農学研センターとの共同研究を行っており、東日本大震災で津波による塩害を受けた寒冷地でも、「原生林あしたば」が越冬可能で、問題なく栽培できることを実証した。

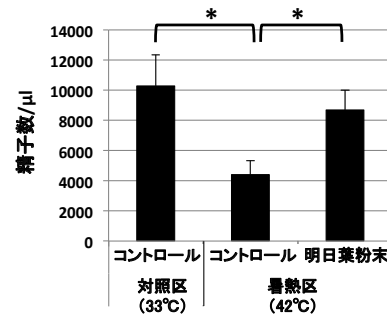


図3 アシタバによるストレス依存的な精子数減少の改善

■ 関連情報等(特許関係、施設)

●特許:

発明人:宮崎均、吉田滋樹、大竹佳絵、和地義隆、出願人:筑波大学、株式会社農学研センター、特願2010-252731、平成22年11月11日、排卵障害改善剤とこれを含有する医薬品組成物、飼料、食品組成物および化粧料組成物、並びに家畜または家禽の排卵障害改善方法

2) 発明人:宮崎均、吉田滋樹、浅野敦之、阿部友紀子、國府大智、出願人:筑波大学、農学研センター、特願2014-154111、平成26年7月29日、精子機能改善剤とこれを含む医薬品組成物、飼料、食品組成物及び家畜または家禽の精子機能改善方法

3) 発明人:石田聡一、リンデン エフ キニチョ、高浦一希、宮崎均、和地義隆、出願人:雪印種苗、筑波大学、農学研センター、特願2015-198283、平成27年10月6日、家畜の乳房炎予防又は改善用組成物、家畜の乳房炎予防又は改善方法、及び乳中体細胞数の低減方法

●予算:

1) JST 復興促進プログラム、研究代表、H24-H26年度、原生林あしたば含有機能性飼料の開発を通じた畜産業及び被災地農業の活性化

2) 復興庁「新しい東北」先導モデル事業、H25年度、原生林あしたばを用いた機能性飼料・健康食品素材等の有効活用への探索

3) JST 大学発新産業創出プログラム、研究代表、H27-H28年度、アシタバ有効成分を用いた家畜などの生殖機能改善事業