

| | |
|---------|----------------------------|
| 氏名 | 國府 大智 |
| 学位の種類 | 博 士 (農 学) |
| 学位記番号 | 博 甲 第 9060 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 31年 3月 25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 審査研究科 | 生命環境科学研究科 |
| 学位論文題目 | 暑熱ストレス依存的な生殖障害に対する明日葉の改善作用 |

| | | | |
|----|---------|---------|------|
| 主査 | 筑波大学教授 | 農学博士 | 宮崎均 |
| 副査 | 筑波大学教授 | 博士 (農学) | 北村豊 |
| 副査 | 筑波大学教授 | Ph.D. | 田島淳史 |
| 副査 | 筑波大学准教授 | 博士 (農学) | 吉田滋樹 |

論 文 の 要 旨

本論文は、ストレスによるヒトの不妊症及び家畜の繁殖力低下を、生殖補助医療ではなく食成分から改善することを目標に掲げ、そのための実験評価系を雌雄マウスやラットを用いて構築すると共に、明日葉成分を例に、実験動物レベルで食成分の有効性を示した論文である。

著者は、第1章でヒトや家畜の生殖障害とその対策の現状を述べ、食成分による予防・改善の可能性について自らの仮説を提示し、本研究の目的と意義を明確化している。第2章と第3章は、ストレスによる雄マウスの生殖障害に対する明日葉成分の具体的な効果を示しており、第2章では精子形成能低下に対する改善効果を、第3章では成熟精子の質の低下に対する改善効果をそれぞれ明らかにしている。第4章では、ストレスによる雌マウスの卵巣機能障害に対する改善効果を示し、第5章では、食からの生殖障害改善のアプローチに関する見解を含めた総括的な著者の考えを述べている。

第1章の生殖障害とその対策の現状では、日本では現在6組に1組の夫婦が不妊症であり、年間43万件を超える体外受精が行われていること、体外受精は成功しても経済的負担に加え、女性側の身体的・精神的負担が大きいこと、科学的根拠に基づく不妊改善の機能性食品は存在しないこと、などが述べられている。第2章から第4章では、著者が構築したモデル評価系を用いて以下のことを明らかにしている。尚、モデル評価系では、家畜の夏季不妊（夏季に暑熱ストレスで繁殖力が低下すること）及び精巣の温度上昇によるヒト精子形成阻害にヒントを得て、ストレスとして暑熱暴露を利用している。

以下、実験結果を列举する。1) 雄マウスの下半身を41-42度の湯に15-20分暴露し、精子の形成時間を考慮し28日後の精子を解析したところ、精子濃度、運動精子濃度、運動速度（平均速度、直線速度、曲線速度）、精子頭部振幅、など受精能に関わるファクターがいずれも低下していた。これに対し、明日葉粉末を暑熱暴露の7日前から餌に混合し摂取させると、それら低下したファクターは顕著な改善を示した。同様の効果が明日葉の機能性成分であるキサントアンゲロールにおいても観察された。また改善された精子が正常な受精能と発生能を持つことは体外受精で確認した。従って、明日葉成分は暑熱ストレスによる精子形成障害を改善することが明らかとなった。その機序として、まず暑熱ストレスが体内で酸化ストレスに変換されることを示し、明日葉成分がヘムオキシゲナーゼ-1やグルタチオン合成酵素などの抗酸化酵素の発現増加を介して酸化ストレスを軽減すること、また精巣で高発現し暑熱暴露で発現が減少する熱ショックタンパク質70 (Hsp70)

であるHspa11とHspa2の発現増加、及びこれらHsp70の作用を補助するHsp40の発現増加を介して暑熱ストレスを軽減する可能性を示した。2) 1)と同じ暑熱ストレスを負荷した1日後の成熟精子を解析したところ、28日後の解析結果と同様に精子運動率や運動速度が低下していた。これに対し、明日葉粉末及びその成分キサントアンゲロールの投与は、これら低下したファクターを改善した。従って、明日葉成分は暑熱ストレスによる成熟精子の機能障害も同様に改善することが明らかとなった。3) 雌ラットに35度で飼育する暑熱ストレスを負荷する実験では、暑熱ストレス依存的な排卵卵子数の減少が、明日葉粉末及びキサントアンゲロールの摂取により有意に抑制された。明日葉粉末投与は、マウス卵巣のグルタチオン合成酵素やスーパーオキシドジスムターゼ-1、-2などの抗酸化酵素、及び熱ショックタンパク質Hspa2とHsp40の発現を増加させた。明日葉摂取下で排卵した卵子が受精・発生能も改善されることは体外受精で確認した。卵巣においても暑熱ストレスは酸化ストレスに変換されることから、精巣と同様の機序で、明日葉成分はストレスによる卵巣の機能障害を改善すると考えられる。4) 暑熱ストレス処理の雄マウスと非処理の雌マウスとの交配、その逆の組み合わせでの交配では、生存産仔数は非処理同士の交配に比べ減少したが、暑熱処理群に明日葉粉末を投与することにより、この減少は有意に抑制されることが明らかとなった。

本論文で用いた生殖組織への暑熱ストレスは体内で酸化ストレスに変換された。種々のストレスが体内で酸化ストレスに変換されることから、ラットやマウスの生殖障害を誘発する本実験系は、昨今のストレス依存的生殖障害の良いモデル系になると著者は結論付けている。

審 査 の 要 旨

食の機能性を利用した疾病の予防・改善の研究は盛んに行われており、既に多くのサプリメントが市販されている。対象となる疾病としては、肥満、高血糖症、高血圧症のようなメタボリック症候群が圧倒的に多く、食成分による不妊などの生殖障害を対象とした研究は極めて少ない。その理由は、マウスやラットなどの実験動物を用い生殖障害の予防・改善を評価する適当な実験系が存在しないことによる。著者は、夏に家畜の繁殖力が低下すること、及び精子が熱ストレスに弱いことをヒントに、雌雄の実験動物に暑熱ストレス依存的な生殖障害を起こし、それを食成分により改善する実験系を構築することに成功した。更に、自ら構築した評価系を駆使し、実際に明日葉成分が暑熱ストレスによる雌雄の生殖障害を改善可能であること、また、その作用機序の概要を明らかにした。本研究は他では行われていない非常にユニークな研究であり学術的に高く評価できる。

平成31年1月24日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。