

フェムケアとアスタキサンチン

第31回 E&Cオンライン研修会
令和5（2023）年6月26日（月）

東洋酵素化学株式会社／女子栄養大学 林 修

フェムケア (feminine+ care) と フェムテック (female + technology)

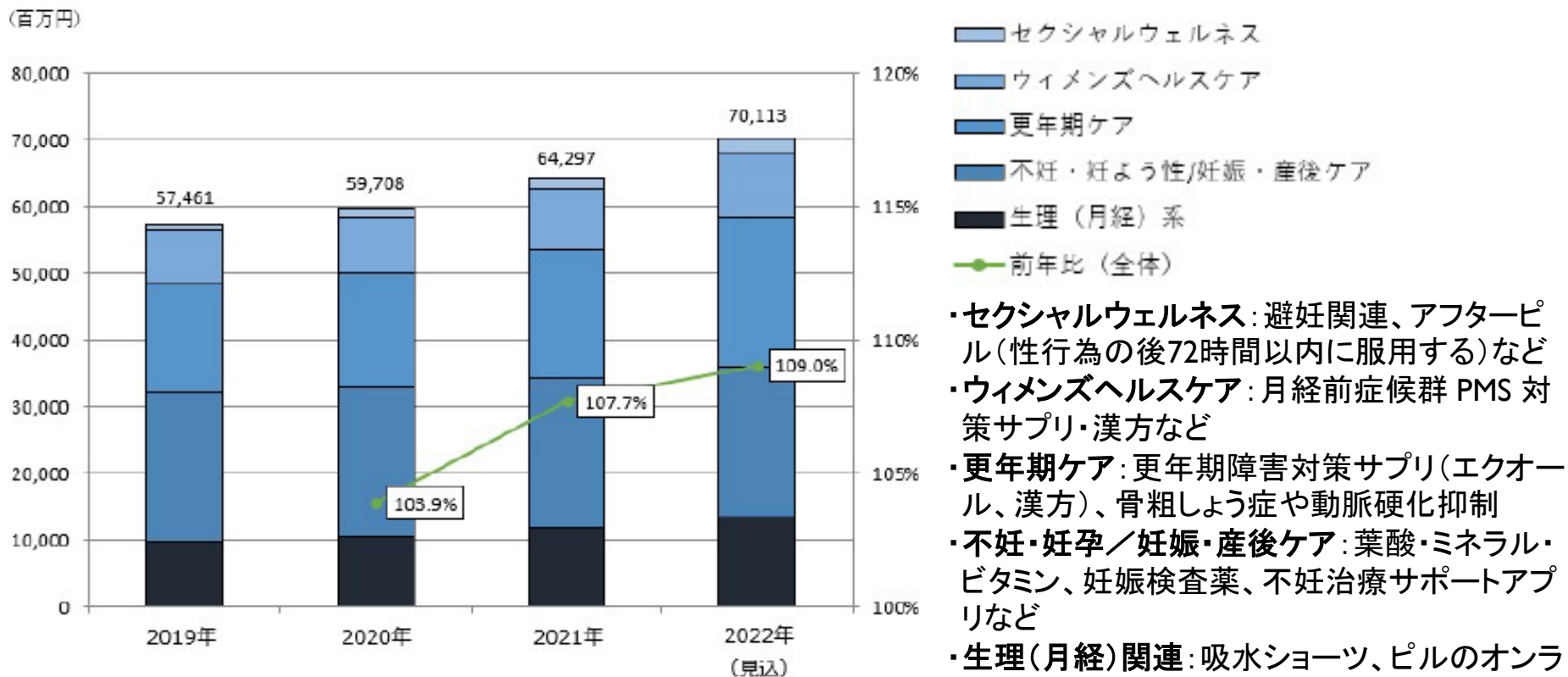
- ▶ 欧米を中心に2010年代後半 提唱されるようになった
- ▶ 妊活や更年期、閉経、セクシャルウェルネスなど女性の健康リスクに対するケア手法やテクノロジーを指す
- ▶ 背景:
 - ▶ SDGsの認知度が高まり、ジェンダー平等や女性のエンパワーメント、社会進出といったキーワードが注目されてきた
 - ▶ 厚生労働省「女性の職業生活における活躍の推進に関する法律」(女性活躍推進法)の改正(2019年)と施行(2022年)、それに対応する企業の動向
- ▶ WHOでは、先進国での高齢化を踏まえ 加齢による健康リスクとなる疾患を“非感染性疾患NCDs”(Non-Communicable Diseases)とし、中でもエストロゲンの低下を起因とする認知症や骨粗しょう症、乳がん等を女性関連疾患の対象としている

フェムケア・フェムテック関連商品トピックス

商品	会社	特徴・はたらき	参照
明治フェムケアフード	明治	女性特有の健康課題と食で向き合う新ブランド立ち上げ	Femlink Lab.(フェムリンクラボ)
フェムケアブランド「Micocochi」	スタージャパン	CBD配合オーガニックMCTボディケアオイル	https://www.micocochi.com/
クランベリーエキス「アントクラン」	インデナジャパン	尿路感染症予防に有効	Indena(健康食品原料取扱いのイタリア企業)
「ヒハツエキスパウダー」、 「アクアミネラルT」	日本バイオコン	冷え改善や骨の健康 閉経後の骨密度、肌のうるおい	http://www.biocon.co.jp/index.html
ラクトビオン酸	(株)ダイセル	大豆イソフラボンの肌機能改善強化、エクオール産生促進	フジッコ(株)共同研究 https://www.daicel.com/
華蔵乳酸菌LTK-1	イチビキ(株)	味噌由来植物乳酸菌 <i>Tetragenococcus halophilus</i> 貧血症状改善	
乳酸菌UREX	帝人(株)	乳酸菌GR-1株と乳酸菌RC-14株配合、経口摂取にて腔内フローラを整える	Nugentスコアによる臨床試験評価
ブタプラセンタエキスPPE	スノーデン(株)	治療には至らない軽微な更年期症状を改善	更年期女性(45~59歳)を対象とするRCT臨床試験
「ジンジャーウォーマー」、 「ベネトロン」	(株)常盤植物化学研究所	冷え・睡眠の質改善 ショウガポリフェノール、ラフマ(羅布麻 <i>Apocynum venetum</i> 温帯地域自生植物)葉抽出物	各臨床試験

FoodStyle2 | vol. 26(9), (2022) より

フェムケア・フェムテック市場規模推移 (消費財・サービス)



各アイテムは小売金額ベースで、また各アプリおよびサービスはユーザー消費金額ベースで算出

矢野経済研究所 プレスリリースNo.3119(2022.11.17) より

非感染性疾患 NCDsと その女性関連疾患

- ▶ 非感染性疾患(NCDs)では毎年 4100 万人が亡くなっている(その 77% は低・中所得国が占めている)
- ▶ その死亡原因の大部分は心血管疾患が占め(年間 1790 万人)、がん(930 万人)、慢性呼吸器疾患(410 万人)、糖尿病(200 万人～糖尿病による腎臓病死亡を含む)がこれに続く
- ▶ 非感染性疾患: 糖尿病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、高血圧症、心血管疾患(CVDs)、肥満、栄養不良、難聴(聴覚障がい)、てんかん、失明(視力障害)、パーキンソン病(PD)、喘息、アルコール過剰摂取、がん、うつ病、自閉症(自閉症スペクトラム)、統合失調症、自殺、高齢者のメンタルヘルス、**認知症**、**骨粗しょう症**、**子宮内膜症**、**乳がん**、リウマチ性心疾患、ギラン・バレー症候群(GBS)、脊髄損傷(SCI)

フェムケアFemicare・フェムテックFemtech とアスタキサンチン

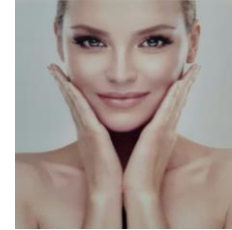
- ▶ 骨粗しょう症改善効果
- ▶ 子宮内膜症患者生殖補助医療への効果
- ▶ ヒト乳がん細胞傷害およびDNA損傷
- ▶ 男性不妊症
 - ▶ 精子脆弱性(精子無力症)に対する作用
 - ▶ 精液産生増加および生殖能(質向上)
 - ▶ 男性不妊症治療への補助効果

アスタキサンチンの美容・健康力



紫外線から肌を守る シミ・シワの原因となる紫外線による細胞損傷反応を抑制

美肌を保つ コラーゲンの変性を防ぎ たるみやシワを改善



抗肥満効果 アスタキサンチンの摂取で体重増加を抑制

育毛・増毛効果 長期使用で発毛効果を発揮 養毛の進行速度はスピーディ！

血管を若返らせる 血液中の脂質異常を防ぎ血液の流動性も改善

抗糖尿病 インスリン分泌が増加し血糖値を低下

脳を活性酸素から守る 脳の関所「血液脳関門」を通過できるアスタキサンチン

眼精疲労の改善 紫外線による障害を軽減 ピント調節力改善



疲労回復と運動能力向上 体内脂質をエネルギーに変え 疲労回復を早める

◆ 筋力の衰えを防止する 筋線維細胞死を防ぎ筋肉量を維持する

第19回 E&Cオンライン研修会「アスタキサンチンの健康機能」(2022.4.18)より

アスタキサンチンの健康機能

1. 美肌作用

- a. 真皮線維芽細胞傷害抑制
- b. メラニン色素沈着抑制
- c. コラーゲン線維分解抑制(シワ改善)
- d. 角質層細胞改善(きめ改善)効果
- e. 保水・弾力性効果-新生コラーゲン酸化防止

2. 疲れ眼改善と老化防止

- a. 抗酸化能・抗炎症作用による疲れ眼改善(眼の調節機能)
- b. 毛様体筋の調節機能改善
- c. 光老化一角膜上皮細胞障害の軽減
- d. 加齢黄斑変性軽減

3. 抗疲労効果、持久力向上

- a. 抗疲労効果、持久力向上

- b. 筋タンパク質分解抑制 筋力低下予防と糖尿病予防
- c. 廃用性筋萎縮改善効果
ミトコンドリア活性酸素種ROS消去による効果

4. 生活習慣病予防・改善

- a. 動脈硬化改善効果
 - 1. 血中LDLコレステロール酸化防止
 - 2. プラーク・血栓形成抑制
 - 3. HDLによる動脈硬化巣コレステロール引抜き
- b. 抗肥満作用
- c. 非アルコール性脂肪肝疾患改善

5. その他

—腸内フローラ、腸管免疫

生活習慣病 12のリスク要因を改善することで認知症の約4割が予防できる (2020年ランセット)

壮年期 45歳未満

教育不足
7%

各年代での認知症リスク要因

%: 各リスク要因が除かれた場合に認知症を減少・改善できる割合

中年期 45-65歳

- 8% 難聴
- 3% 外傷性脳損傷
- 2% 高血圧
- 1% 過度の飲酒
- 1% 肥満

難聴はじめ、高血圧、肥満、運動不足、糖尿病などの改善により認知症の約4割が予防できる

Livingston G et al.: *The Lancet* 396, 413-446 (2020)

高年期 65歳以上

- 5% 喫煙
- 4% うつ病
- 4% 社会的孤立
- 2% 運動不足
- 2% 大気汚染
- 1% 糖尿病

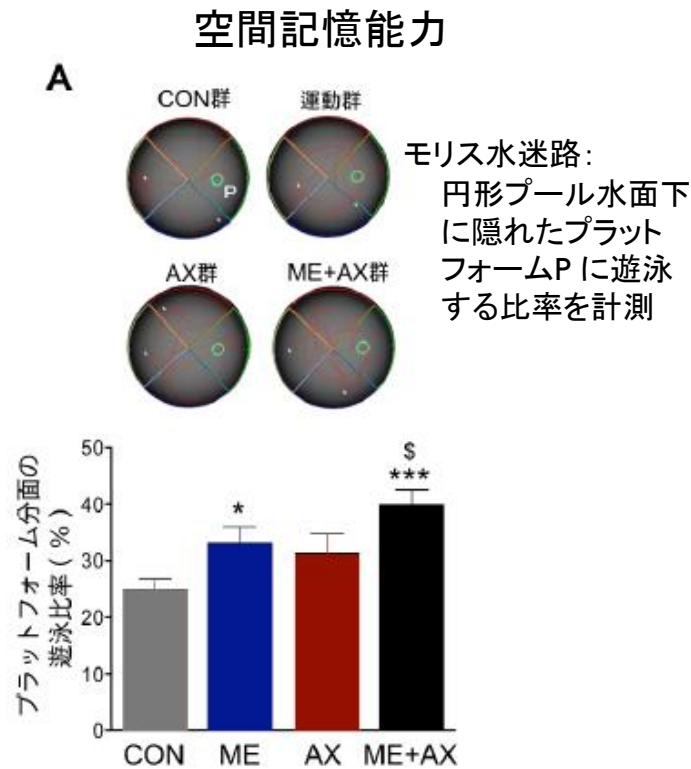
**アスタキサンチンは、高血圧、肥満、糖尿病に対して改善効果がある
⇒アスタキサンチンの認知症予防効果**

認知症を予防できるリスク要因 40%

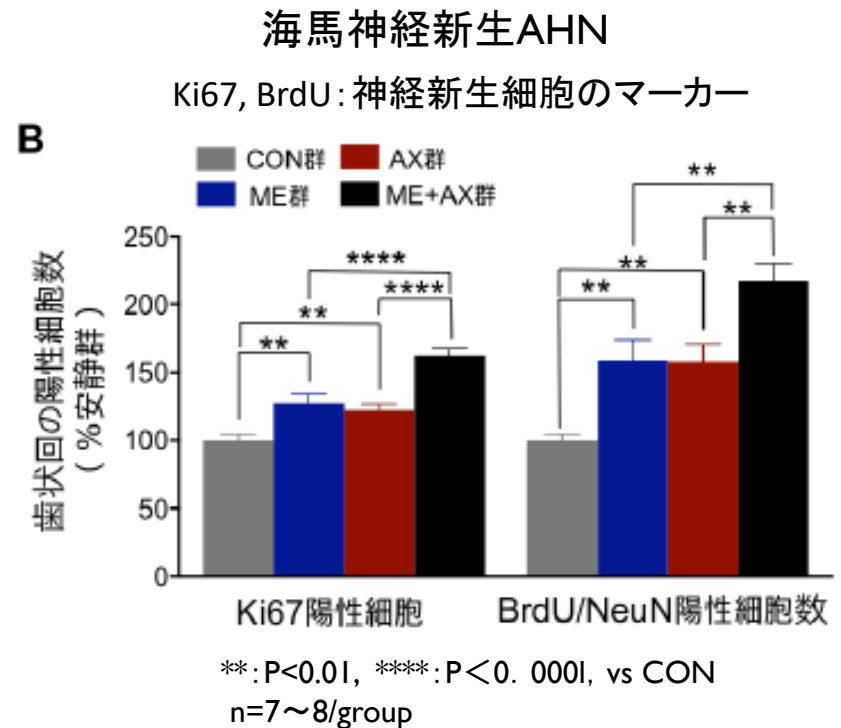
まだ不明なリスク要因 60%

アスタキサンチンAX摂取が、軽い運動による海馬機能向上効果をさらに増強

マウスにて 低強度運動 ME(mild exercise)による空間記憶能(A)および海馬神経新生 AHN(adult hippocampal neurogenesis) (B)の上昇効果を、0.5% (w/w) AX の4週間摂取によりさらに増強した



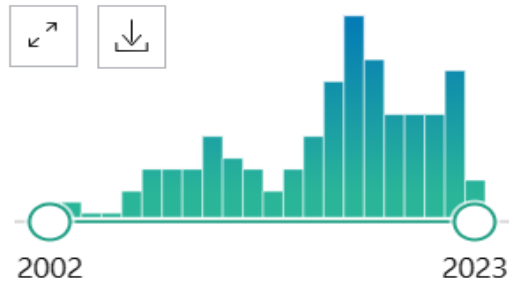
*: $P < 0.05$, ***: $P < 0.001$ vs CON
\$: $P < 0.05$ vs AX, $n = 7 \sim 8$ /group



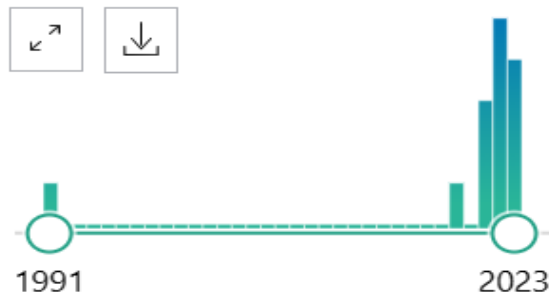
Yook JS et al.: *Proc Natl Acad Sci USA* **116**, 10988 (2019)
Yook JS et al.: *Mol Nutr Food Res* **60**, 589 (2016)

フェムケアFemicare・フェムテックFemtech とアスタキサンチン

PubMed 検索 2023.05.15現在

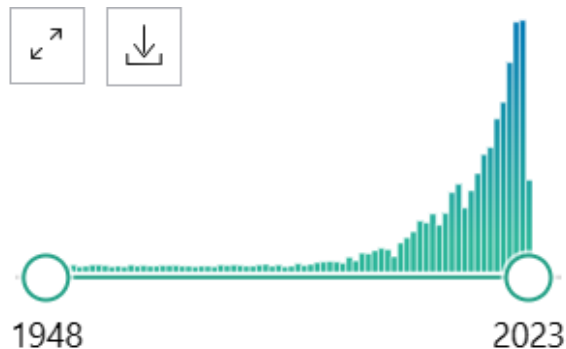


“Femicare”: 111 results



“Femtech”: 13 results

“Femicare OR Femtech”
AND “Astaxanthin”: 0



“Astaxanthin”: 3,247 results

フェムケアFemicare・フェムテックFemtech に関するアスタキサンチンの報告

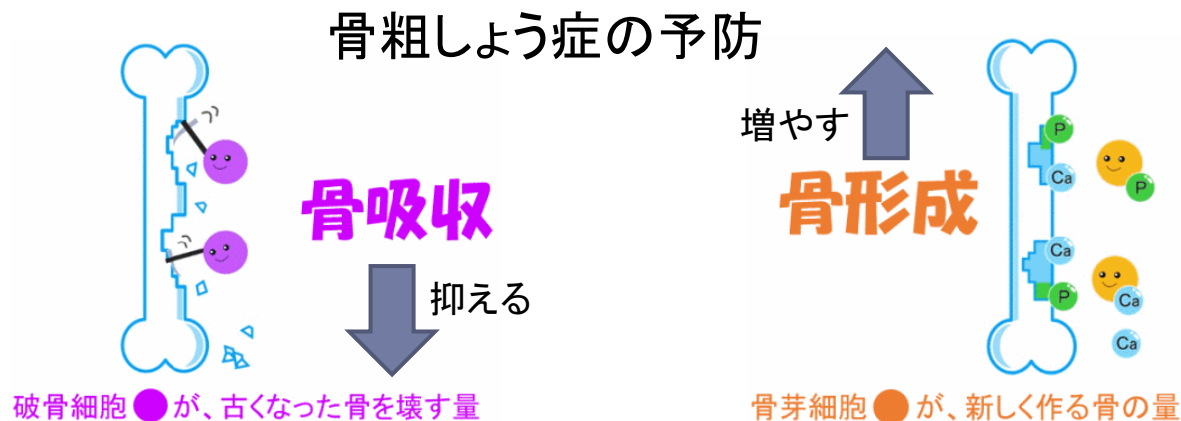
- ▶ 骨粗しょう症改善効果
- ▶ 子宮内膜症患者生殖補助医療への効果
- ▶ ヒト乳がん細胞傷害およびDNA損傷
- ▶ 男性不妊症
 - ▶ 精子脆弱性(精子無力症)に対する作用
 - ▶ 精液産生増加および生殖能(質向上)
 - ▶ 男性不妊症治療への補助効果

骨粗しょう症 osteoporosis

- ▶ わが国の骨粗しょう症患者数は、高齢化に伴い年々増加し、現在およそ130万人と推定される
- ▶ WHO 定義：骨量（骨密度）低下と骨組織微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増して骨折リスクが高まった状態
 - ▶ 骨の脆弱性を規定する因子として骨量（骨密度）と骨質がある
 - ▶ 骨量を低下させるメカニズムには骨形成の低下、骨吸収の亢進、また骨質の低下には骨中コラーゲンの劣化や石灰化成分の脆弱化にともなう微細構造異常などが関与する
- ▶ 原発性骨粗しょう症：加齢に伴う細胞老化や性腺機能（エストロゲン）低下とその原因となる酸化ストレス、生活習慣、遺伝的素因などが関与
- ▶ 続発性骨粗しょう症：他の疾患やステロイドなど薬剤が関与

骨吸収（骨を壊す）と骨形成（骨を作る）

- ▶ 骨の質や量は、骨を壊す**骨吸収**と骨を作る**骨形成**のバランスで決定される
- ▶ 20～44歳で最大骨量になるが、その後骨吸収と骨形成のバランスが崩れ骨がつくられる勢いは徐々に衰える
- ▶ 最大骨量の70%未満になると骨粗しょう症と診断され、骨折しやすくなる



原発性骨粗しょう症診療に用いられる骨代謝マーカー

骨吸収マーカー：

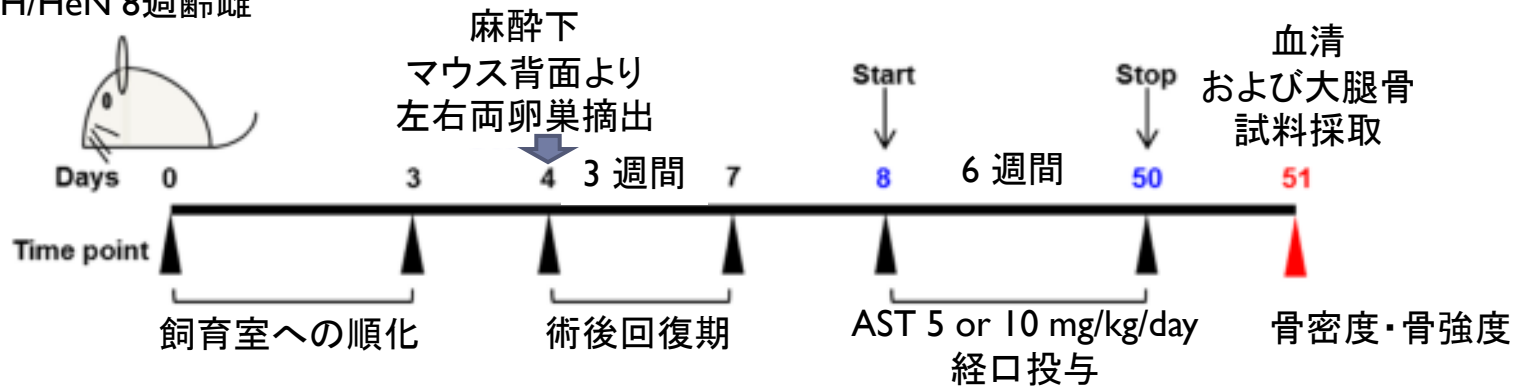
酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼTRAP
(tartrate-resistant acid phosphatase)

骨形成マーカー：

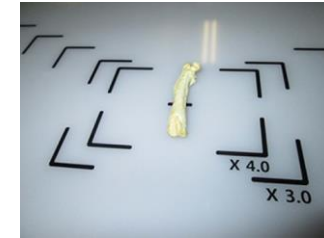
骨型アルカリホスファターゼBAP
(bone alkaline phosphatase)

卵巣摘出骨粗しょう症モデルマウスにおけるアスタキサンチンの骨密度・骨強度改善効果 1

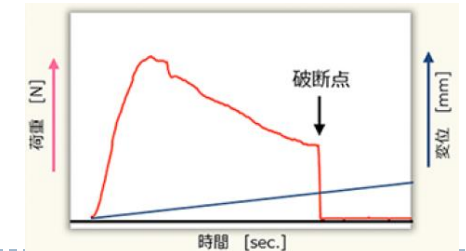
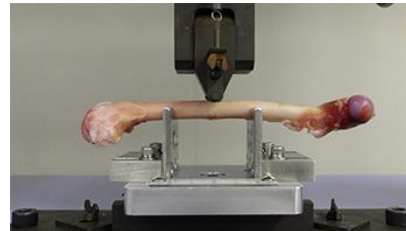
C3H/HeN 8週齢雌



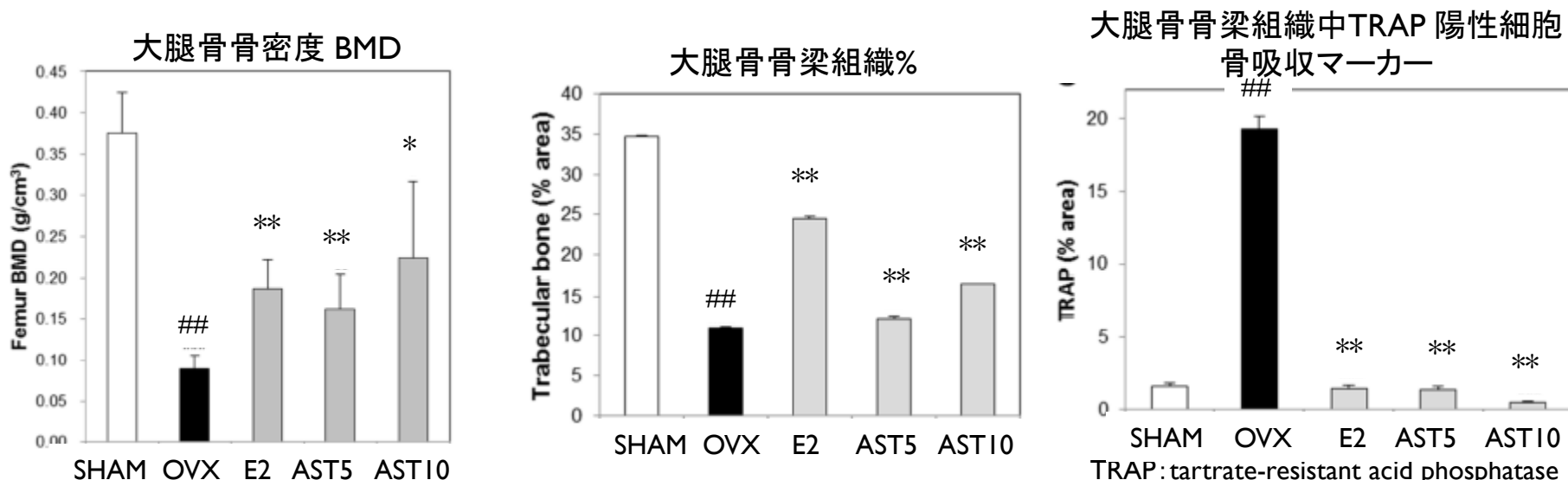
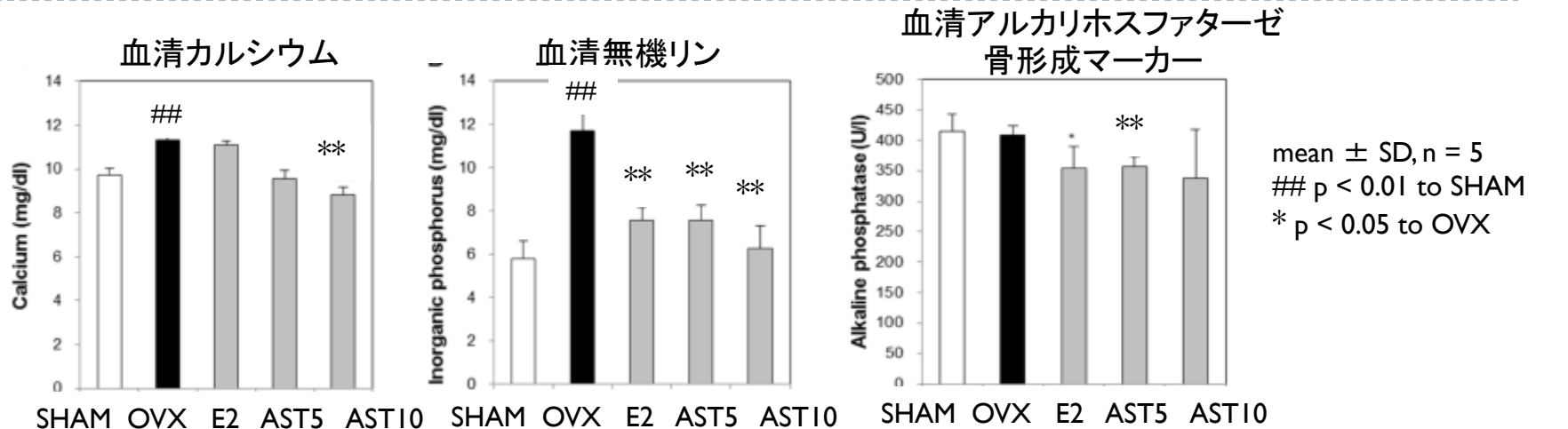
骨密度測定 (DXA): 摘出した骨の骨密度、骨塩量をX線で非破壊的に測定



骨強度試験 (3点曲げ試験): 大腿骨・脛骨などの長管骨を用いる



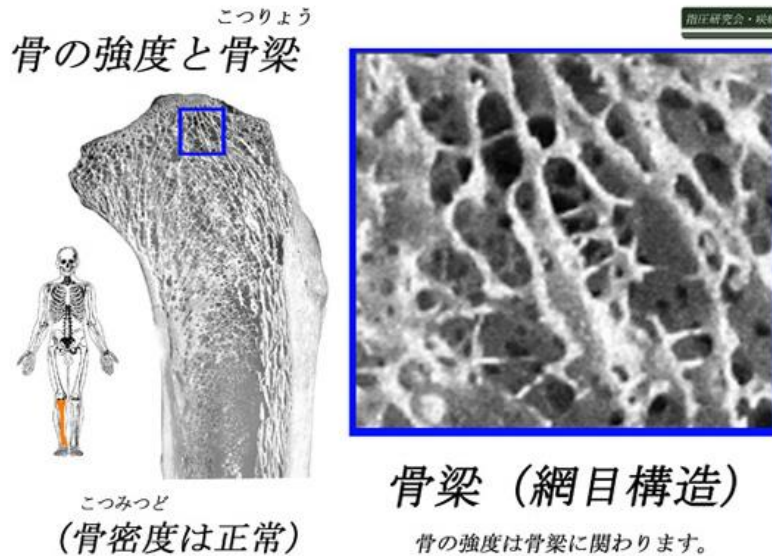
卵巣摘出骨粗しょう症モデルマウスにおける アスタキサンチンの骨密度・骨強度改善効果 2



卵巣摘出骨粗しょう症モデルマウスにおける アスタキサンチンの骨密度・骨強度改善効果 3

骨の強度と骨梁～

骨梁 (trabecula bone, spongy bone) : 骨の海綿質網目構造を構成する小さい骨。
骨全体の表面 (皮質骨) を内部から支え、骨の強度に関わる



結論

AST (5, 10 mg/kg) 6 週間の経口投与により、血清カルシウムおよび無機リン、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ TRAP の上昇を抑えた。また大腿骨・脛骨骨密度 BMD を上昇、骨梁微細構造を回復させた。

フェムケアFemicare・フェムテックFemtech に関するアスタキサンチンの報告

- ▶ 骨粗しょう症改善効果
- ▶ 子宮内膜症患者生殖補助医療への効果
- ▶ ヒト乳がん細胞傷害およびDNA損傷
- ▶ 男性不妊症
 - ▶ 精子脆弱性(精子無力症)に対する作用
 - ▶ 精液産生増加および生殖能(質向上)
 - ▶ 男性不妊症治療への補助効果

子宮内膜症 endometriosis

子宮内膜またはそれに似た内膜組織が、何らかの原因で子宮内側以外の場所に発生・増殖する疾患

生殖年齢にある女性の 5～10%に発症

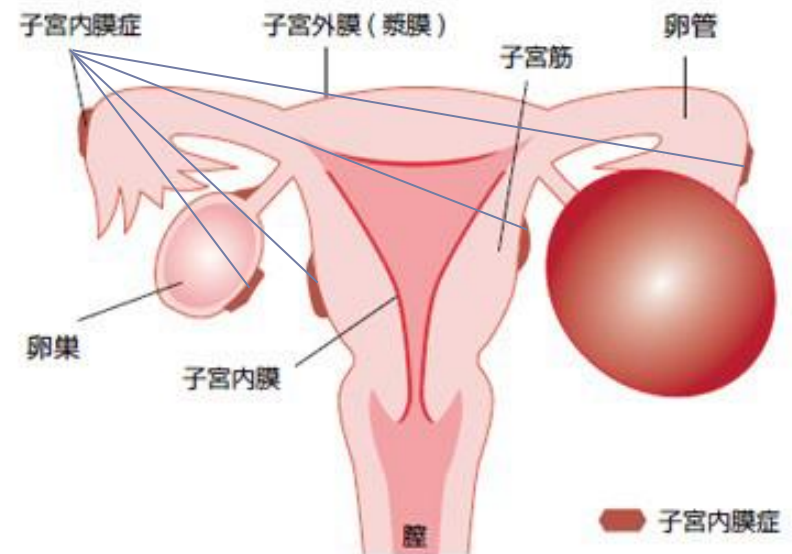
ピークは30～34歳

「痛み」と「不妊」が代表的な症状. とくに月経痛は子宮内膜症患者の約 90 %に見られる

薬と手術による治療

- ・ GnRHの拮抗剤や黄体ホルモン剤などで女性ホルモンの分泌を抑える.
- ・ 卵巣の内膜症性嚢胞(チョコレート嚢胞)など 病巣部がはっきりしている場合は、手術を考慮

前から見た図



公益社団法人 日本産科婦人科学会 HP より

子宮内膜症の進行（Beecham分類）

通常、4つのステージに分けられる

Stage 1: 子宮内膜に似た組織が、卵巣や腹膜など子宮以外の場所に点状に散らばり成長を始めた段階

Stage 2: 散らばった子宮内膜に似た組織が、増殖と剥離を繰り返すうちに点状の病巣は大きく広がる

Stage 3: 大きく広がった子宮内膜に似た組織が固まって、卵巣や卵管、腹膜などが癒着する。また卵巣内部にチョコレート嚢腫ができる

Stage 4: 癒着が卵管や卵巣、子宮、膀胱や直腸、小腸など全体に広がる



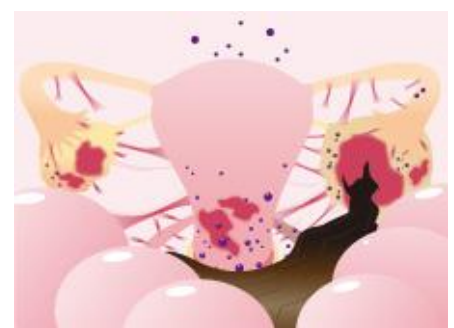
Stage 1



Stage 2



Stage 3

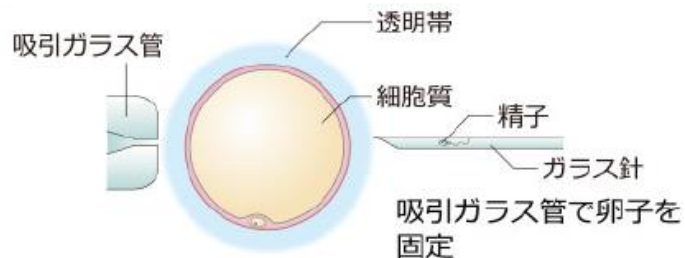


Stage 4

生殖補助医療（ART）適応としての子宮内膜症

- ▶ 生殖補助医療 ART (Assisted Reproductive Technology) の適応：
卵管閉塞・周囲癒着、**子宮内膜症**（重度になると卵管や卵巣を巻き込み卵の捕捉 pick up 障害が起きる）、**男性不妊**（乏精子・無精子症、精子無力症）
- ▶ 生殖補助医療 ART
 - ▶ 体外で配偶子（精子・卵子）や受精卵（胚）の操作を行う不妊治療
 - ▶ 体外受精・胚移植、顕微授精・胚移植、胚凍結・融解移植などがあり、日本だけで年間56,000人以上がARTによって産まれている

顕微授精 ICSI
(intracytoplasmic sperm injection)



体外受精：受精そのものには人の手を介さず自然に任せる方法

胚凍結・融解移植：体外受精や顕微授精の治療での排卵誘発・採卵では、良好な受精卵が多く得られることがある。受精卵は凍結保存してその後胚移植することができる。新鮮胚移植よりも高い妊娠率が得られる

神谷レディースクリニック HP より

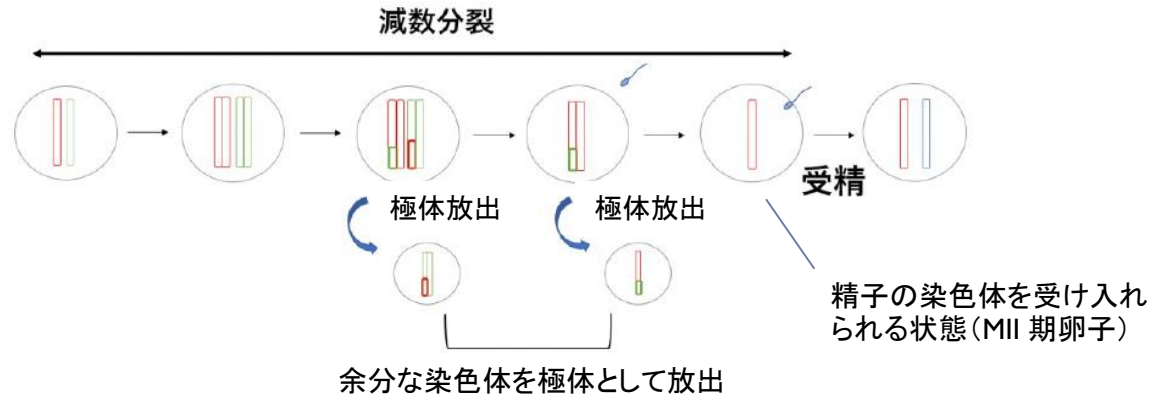
生殖補助医療へのアスタキサンチンのはたらき 子宮内膜症患者の酸化ストレスに対する改善効果～ 無作為三重プラセボ試験 1

- ▶ 生殖補助医療を受けている子宮内膜症 Stage 3～4 不妊患者 50名
 - ▶ ASTグループ 25名: AST 6 mg カプセルを 毎日 12週間*服用
 - ▶ Placeboグループ 25名: placebo カプセルを同様に毎日服用
- ▶ 両グループともに、試験期間中 子宮内膜症経口治療薬 GnRH 拮抗剤 (Cetrotide) protocol** は継続
 - * 調節卵巣刺激法COS を開始する前 2回月経の初日から採卵OPU までの12 週間
 - ** GnRH 拮抗剤: 体外受精などの生殖補助医療において、LHサーージやFSH の分泌を抑制し採卵前の排卵を抑える
- ▶ 経腔超音波検査にて、直径18mmを超える卵胞が2つ以上になった時点で Cetrotideを中断し同時に10,000UのhCGを投与して卵胞を成熟させる
その後、採卵OPU (oocyte pick-up) 実施
- ▶ 両グループ被験者から採卵した卵については、顕微授精 ICSI (intracytoplasmic sperm injection) を行い、卵の成熟度等を測定

Rostami S et al.: *Front Endocrinol (Lausanne)* **14**, 1144323 (2023)

生殖補助医療へのアスタキサンチンのはたらき 子宮内膜症患者の酸化ストレスに対する改善効果～ 無作為三重プラセボ試験 2

- ・ 卵子は減数分裂によって余分な染色体を極体として外に放出することで減数し、23本の染色体(MII 期卵子)になる



▶ 生殖補助医療ART 改善効果の判定

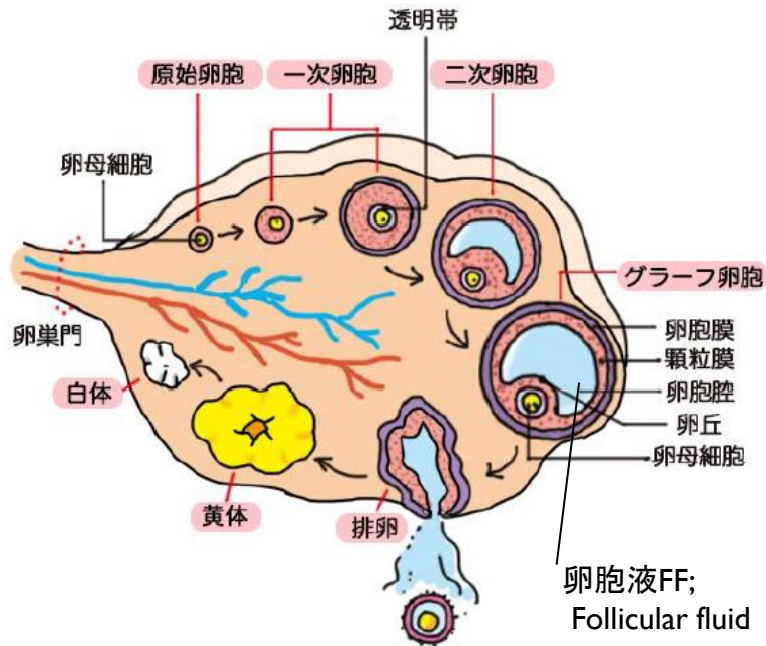
採卵した卵を、実体顕微鏡(Olympus SZX7)下 その質と成熟度を測定

- ・ 成熟段階に応じて、卵核胞(GV; germinal vesicle)期、細胞分裂中期 I (MI; metaphase I)、中期 II (MII)に分類
- ・ MII 期成熟卵子に顕微授精ICSI を実施し、その16-18 時間後に 2雌雄前核 2PN(2 pronuclei)と 2極体 2PB(2 polar bodies)が観察された場合(2PN/2PB保有)を妊娠とした。
- ・ 生殖成果reproductive outcome は、回収卵子数とMII 期卵子数、回収卵子に対するMII 期卵子の割合(卵子成熟度)、妊娠率(MII 期卵子に対する2PN/2PB保有卵子数の割合)等でみた

Rostami S et al.: *Front Endocrinol (Lausanne)* **14**, 1144323 (2023)

生殖補助医療へのアスタキサンチンのはたらき 子宮内膜症患者の酸化ストレスに対する改善効果～ 無作為三重プラセボ試験 3

卵子の成熟過程と排卵



正常な28～30日月経周期の場合の
排卵の時期は、直近の月経開始から
10～14日になる

「看護師の用語辞典 | 看護roo!」HP より

採卵 OPU



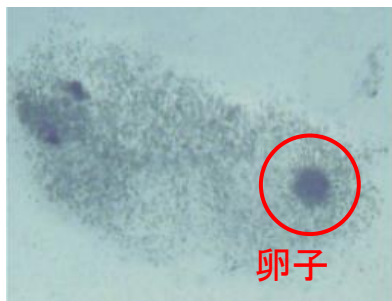
採卵OPU は、必要に応じて局所麻酔あるいは静脈
麻酔下 膈壁(経膈超音波検査)から穿刺(20-21G
針)して卵胞を吸引する。

「神谷レディースクリニック」HP より

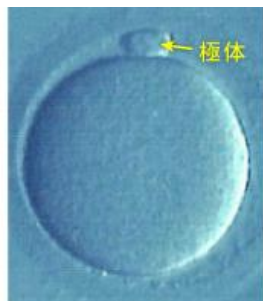
生殖補助医療へのアスタキサンチンのはたらき 子宮内膜症患者の酸化ストレスに対する改善効果～ 無作為三重プラセボ試験 4

顕微授精ICSI 実施には、卵子周囲の卵丘細胞を除去する必要がある。
卵丘細胞除去後、実体顕微鏡下 成熟しているかを判断

卵子卵丘細胞複合体COCs



成熟卵子



MII 期
第2 減数分裂中期

未成熟卵子



MI 期
第1 減数分裂中期

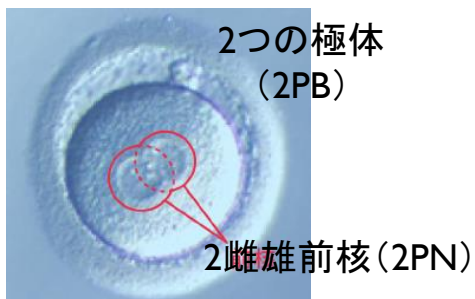


GV期
第1 減数分裂前期

卵核胞GV が確認
できる

2個の前核(雌雄前核 2PN)と2つの極体(2PB)が確認できて 正常受精と判断
正常受精のほかに受精不明確、異常受精という状態がある

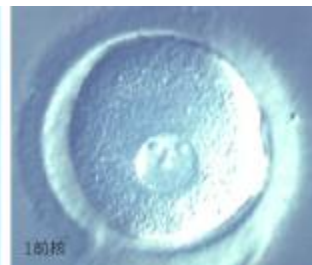
正常受精(2前核)



受精不明確



2PBのみ. 前核
が不明瞭



1前核のみ

異常受精



前核が3個以上

生殖補助医療へのアスタキサンチンのはたらき 子宮内膜症患者の酸化ストレスに対する改善効果～ 無作為三重プラセボ試験 5

	血清					卵胞液 FF		
	AST 群		Placebo 群		群間 有意差	AST 群	Placebo 群	群間 有意差
	投与前	投与後	投与前	投与後				
MDA	15.9±1.5	14.6±2.5 #	19.6±3.5	21.4±4.0	0.000 ***	0.13±0.0	0.14±0.3	0.662
SOD	9.0±5.2	13.4±7.3 #	9.4±5.0	9.1±4.6	0.032 *	9.8±5.5	9.7±4.2	0.908
TAC	365±52	399±58 ###	394±55	406±64	0.666	314±73	288±39	0.118
IL-1β	6.9±0.8	4.5±0.9 ###	6.8±1.6	6.5±1.0	0.000 ***	4.2±0.9	4.2±1.1	0.324
IL-6	5.5±0.6	5.0±0.7 #	5.2±0.8	5.5±0.5	0.98	4.0±1.4	4.8±2.1	0.024 *
TNFα	3.0±0.5	2.5±0.5 #	2.9±0.6	3.0±0.7	0.062	2.7±0.1	3.1±0.7	0.016 *

AST; Ax 投与群, MDA; malondialdehyde, SOD; superoxide dismutase, TAC; total antioxidant capacity, IL-1β; interleukin 1β, IL-6; interleukin 6, TNFα; tumor necrosis factor-α. Data are presented as mean±SD. A P-value less than 0.05 is considered significant (# or *; P < 0.05, ## or **; P < 0.001, and ***; P < 0.0001). #; 投与前との比較

Rostami S et al.: *Front Endocrinol (Lausanne)* **14**, 1144323 (2023)

生殖補助医療へのアスタキサンチンのはたらき 子宮内膜症患者の酸化ストレスに対する改善効果～ 無作為三重プラセボ試験 6

生殖補助医療ART 改善効果

	AST群 (n = 25)	Placebo群 (n = 25)	P 値
卵子数	14.6 ± 7.8	9.8 ± 6.4	0.043 *
GV期卵子	1.36 ± 1.52	1.20 ± 1.29	0.692
MI 期卵子	1.08 ± 1.28	1.20 ± 1.25	0.664
MII 期卵子	10.5 ± 6.7	6.72 ± 4.32	0.041 *
卵子成熟率 (MII 卵子%)	75.5 ± 13.5	64.6 ± 20.4	0.055
受精卵	8.48 ± 5.8	5.40 ± 3.90	0.059
受精率 (Fertilization rate %)	79.6 ± 16.7	73.6 ± 28.1	0.382
良好受精卵 (High-quality embryos)	4.52 ± 2.41	2.72 ± 2.40	0.024 *

High-quality embryos; grade A/B cleavage embryos.

Data are presented as mean ± SD. A P-value less than 0.05 is considered significant (*P < 0.05).

Rostami S et al.: *Front Endocrinol (Lausanne)* **14**, 1144323 (2023)

生殖補助医療へのアスタキサンチンのはたらき 子宮内膜症患者の酸化ストレスに対する改善効果～ 無作為三重プラセボ試験 7

生殖補助医療成果と酸化ストレスマーカー・炎症性サイトカインとの相関性Rs

	卵子数 Rs	MII 卵子% Rs	受精率 Rs	良質受精卵 Rs
FF MDA	0.115	0.278	0.420 *	0.449 *
FF SOD	0.258	0.181	0.239	0.243
FF TAC	0.587 **	0.812 ***	0.979 ***	0.976 ***
Serum IL-1 β	-0.147	-0.093	-0.416 *	-0.356
Serum IL-6	-0.125	0.000	0.027	-0.007
Serum TNFα	-0.022	-0.680 ***	-0.446 *	-0.582 **
FF IL-1 β	0.171	0.121	-0.234	-0.204
FF IL-6	0.414 *	0.241	0.251	0.339
FF TNFα	-0.308	-0.723 ***	-0.818 ***	-0.683 ***

Rs; ピアソン相関係数 (*; P<0.05, **; P<0.01, ***; P<0.0001)

生殖補助医療へのアスタキサンチンのはたらき 子宮内膜症患者の酸化ストレスに対する改善効果～ 無作為三重プラセボ試験 8

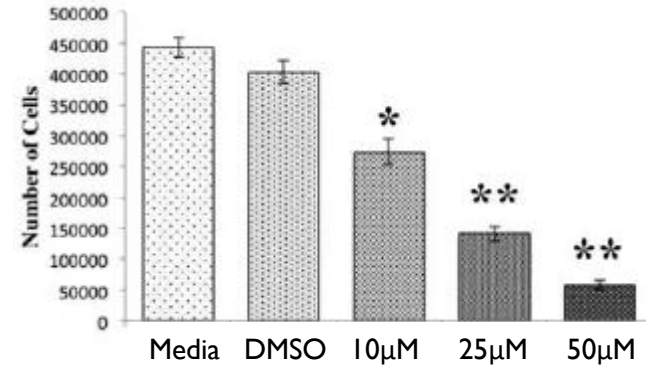
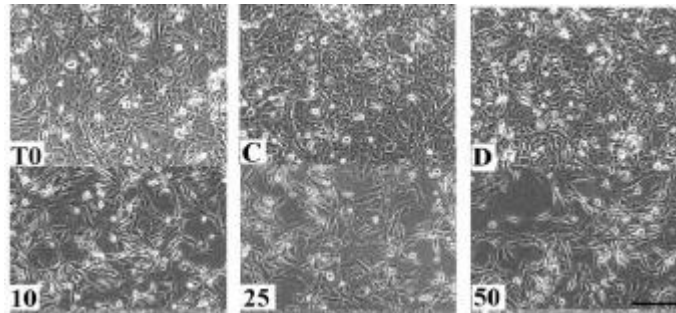
結論

- ▶ アスタキサンチンの予防的処置は、子宮内膜症不妊患者における炎症ならびに酸化ストレスを緩和
- ▶ 12週間のアスタキサンチン治療は、生殖補助医療の成果を向上させる
- ▶ 結果として、アスタキサンチンは 生殖補助医療を受けている子宮内膜症にともなう不妊患者に治療的可能性をもたらす

フェムケアFemicare・フェムテックFemtech に関するアスタキサンチンの報告

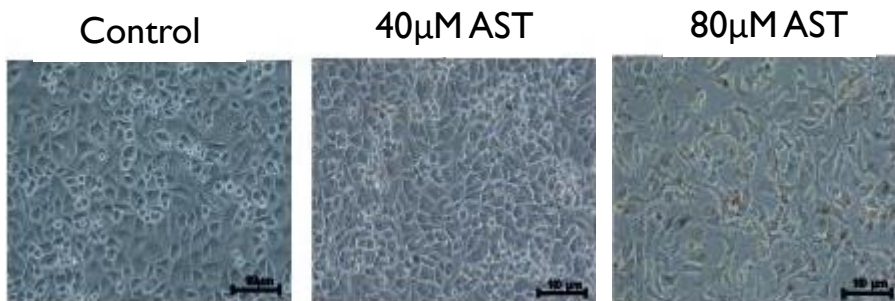
- ▶ 骨粗しょう症改善効果
- ▶ 子宮内膜症患者生殖補助医療への効果
- ▶ ヒト乳がん細胞傷害およびDNA損傷
- ▶ 男性不妊症
 - ▶ 精子脆弱性(精子無力症)に対する作用
 - ▶ 精液産生増加および生殖能(質向上)
 - ▶ 男性不妊症治療への補助効果

アスタキサンチンのヒト乳がん細胞増殖抑制およびアポトーシス誘導効果～ *in vitro* 培養細胞実験

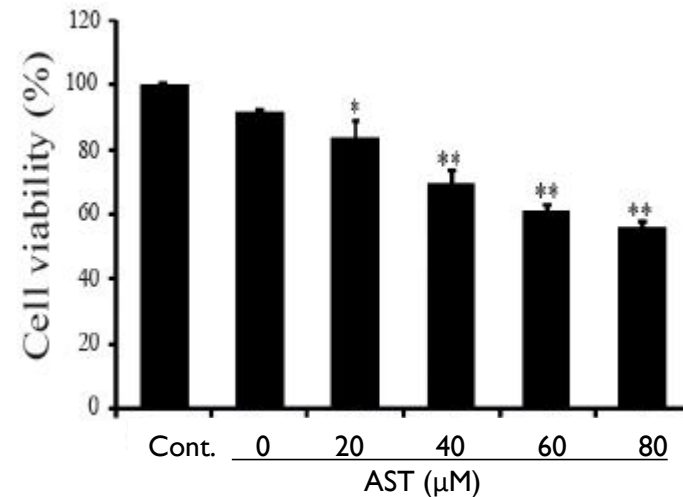


AST 処理 MDA-MB-231 ヒト乳腺癌由来細胞 (右図は、左写真の数値化グラフ)
(T0; time zero, C; untreated, D; DMSO, 10 μM, 25 μM, 50 μM AST). Scale bars = 100 μm. *, p<0.05, **, p< 0.01.

McCall B *et al.*: *Antioxidants (Basel)* **7** (2018)

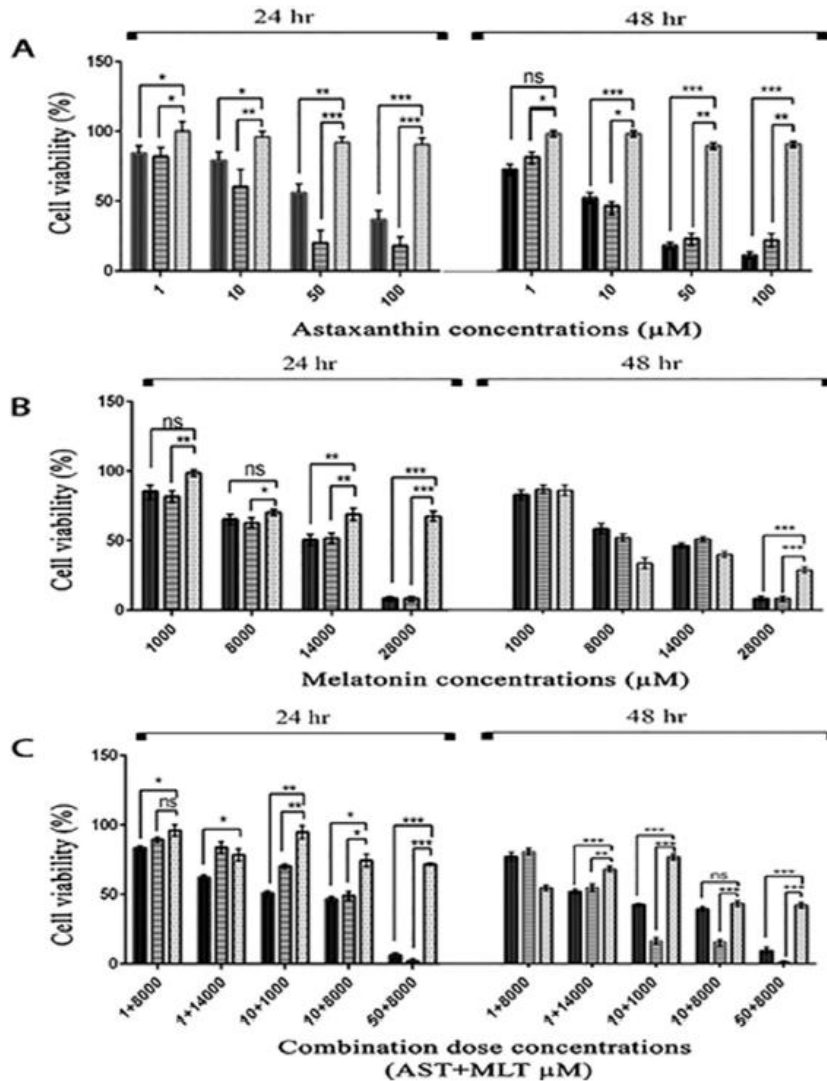


AST のヒト乳癌細胞株SKBR3 細胞形態 (左) および生存率 (右) におよぼす影響



Kim M S *et al.*: *Mar Drugs* **18** (2020)

ヒト乳がん細胞の細胞傷害率およびDNA損傷に対するアスタキサンチンとメラトニンの効果



夜間に光照射があるとメラトニンレベルは減少する。夜間シフトの女性勤務者に乳がん発症が多いことが報告されている。

- MDA-MB-231
- ▨ T47D
- MCF10A

MDA-MB-231; ヒト乳腺癌由来細胞株
(浸潤性悪性腫瘍)

T47D; ヒト乳腺癌上皮細胞様
(腺癌)

MCF10A; ヒト乳腺上皮細胞株
(非腫瘍性上皮細胞)

ASTおよびメラトニンはそれぞれ単独でMDA-MB-231とT47D細胞増殖を抑制する(図A、B)が、両者の共存により、それぞれの細胞増殖抑制およびBcl-2 * 発現抑制作用は増強された(図C)。

* ASTは、ミトコンドリア抗アポトーシスタンパク質であるBcl-2の発現を抑制することで腫瘍細胞のアポトーシスを引き起こす。

フェムケアFemicare・フェムテックFemtech に関するアスタキサンチンの報告

- ▶ 骨粗しょう症改善効果
- ▶ 子宮内膜症患者生殖補助医療への効果
- ▶ ヒト乳がん細胞傷害およびDNA損傷
- ▶ **男性不妊症**
 - ▶ 精子脆弱性(精子無力症)に対する作用
 - ▶ 精液産生増加および生殖能(質向上)
 - ▶ 男性不妊症治療への補助効果

アスタキサンチンの精液産生増加および生殖能改善効果について ブタを対象とした研究 1

- ▶ 特許出願公開番号:P2007-125019A
- ▶ 公開日:2007年5月24日
- ▶ 出願人: 富士化学工業株式会社

精液の生産を増強し、精液の質(生殖能)を改良する方法に関する発明特許出願

人工受精用の非去勢雄ブタ 37 頭を無作為に2 群に分け、

- 対照群: 標準ブタ飼料
 - NOVASTA群: 標準ブタ飼料にNOVASTA を添加
- それぞれ16週間飼育後、

精液生産能および生殖能(採取した精液を市販の雌ブタに交配、生まれた仔数を比較)を検討

NOVASTA® (AstaReal AB Sweden): 家畜やペットの繁殖用飼料

破砕コムギ850g に1% アスタキサンチンを含むNOVASTA 150g を混合した飼料

アスタキサンチンの精液産生増加および生殖能改善効果について ブタを対象とした研究 2

特許出願公開番号:P2007-125019A

公開日:2007年5月24日

精液生産

	対照群 (n = 18)	NOVASTA 群 (n = 19)
<u>0 ~ 6 週間(期間 I)</u>		
精液容量 mL	151.25	211.40 *
精子密度 $\times 10^9/\text{mL}$	0.64	0.51 *
全精子数 $\times 10^9$	93.52	104.0
<u>7 ~ 16 週間(期間 II)</u>		
精液容量 mL	150.39	178.77 *
精子密度 $\times 10^9/\text{mL}$	0.65	0.57 *
全精子数 $\times 10^9$	95.29	96.40

*; $p < 0.05$ 対照群との比較

アスタキサンチンの精液産生増加および生殖能改善効果について ブタを対象とした研究 3

特許出願公開番号:P2007-125019A

公開日:2007年5月24日

生殖能～ 採取した精液を雌ブタに交配、分娩率や生まれた仔数を比較

	対照群 (n = 18)	NOVASTA群 (n = 19)	p 値
分娩率 %	71	76	0.11
生きて生まれた仔ブタ数／雌ブタ	9.2	9.7	0.009 **
死産仔ブタ数／雌ブタ	0.8	0.9	0.24
生まれた仔ブタ全数／雌ブタ	10.0	10.6	0.003 **

**; $p < 0.01$ 対照群との比較

男性不妊症治療におけるアスタキサンチンの 補助効果：二重盲検試験研究 1

1年以上不妊が続いている夫婦(女性には不妊の要因はない)の男性30名を2群～プラセボ群 およびアスタキサンチン投与群(下表)に分けた

- ・アスタキサンチン群の男性11名にはAstaxanthin 16mg カプセル(Astacarox®)を毎日、3ヶ月間 服用

	Placebo 群 n = 19	Astaxanthin 群 n = 11
年齢(男性)	33.2 ± 5.6	31.4 ± 4.5
不妊期間(ヶ月)	22.8 (12 - 132)	20.8 (12-48)
精索静脈瘤結紮術 *人数	6 (32%)	4 (36%)
タモキシフェン使用 人数	5 (26%)	3 (27%)
子宮内人工受精 夫婦数(同 回数)	3 組(5回)	1 組(1回)

- ・ **精索静脈瘤**は、男性不妊症患者の40%以上に認められる。外科的治療として顕微鏡低位結紮術(精索静脈瘤結紮術)が最も一般的に行われている。
- ・ **タモキシフェン**: 男性ホルモンのレベルを増加させて特発性弱精子症治療効果(2021)

血中ホルモン: 黄体ホルモンLH、卵胞刺激ホルモンFSH、インヒビン B 測定
精子運動性、精子濃度、精子前進速度、形態等検査

- ・ **インヒビン** は糖タンパク質ホルモンで、雄ではセルトリ細胞から分泌され、直接的に またはFSH分泌を抑えて間接的に精子形成を抑制する

男性不妊症治療におけるアスタキサンチンの 補助効果：二重盲検試験研究 2

	Placebo (n = 19)		Astaxanthin (n = 11)	
	介入前	介入 3 ヶ月後	介入前	介入 3 ヶ月後
FSH (IU/L)	4.38 ± 1.52	4.34 ± 2.16	5.32 ± 2.36	5.08 ± 1.42
インヒビン B (IU/L)	182 ± 89	152 ± 71	186 ± 123	133 ± 52 *
活性酸素種ROS (counts/秒)	376 (96-1477)	490 (98-2450)	394 (74-2096)	99 (35-279) *
精子濃度 (× 10 ⁶ /mL)	28.3 (16.3-49.2)	28.2 (17.1-46.3)	36.2 (25.1-56.1)	48.6 (29.0-81.4)
直進速度 (μm/秒)	25.3 ± 9.5	22.9 ± 9.8	22.1 ± 5.8	29.6 ± 8.1 *
精子正常形態 (%)	8.6 ± 5.2	10.0 ± 5.7	9.6 ± 7.1	11.4 ± 6.8
卵への固着精子数	2.8 (0.5-9.2)	1.6 (0.1-6.9)	6.1 (0.1-29.4)	18.0 (0.0-27.2)
総妊娠率%		10.5		54.5 #
ひと月あたり妊娠率 (%)		3.6		23.1 #

*; P<0.05 compared with preintervention in Astaxanthin group.

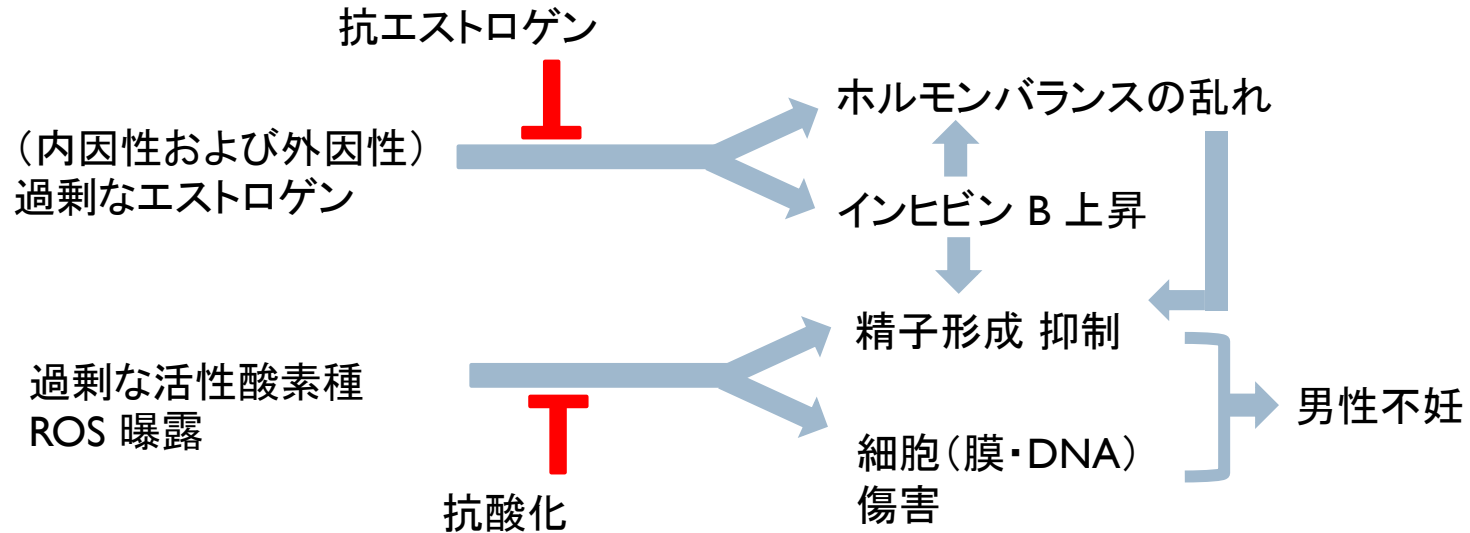
#; P<0.05, compared with postintervention in Placebo group.

Comhaire FH et al.: *Asian J Androl* **7**, 257-262 (2005)



男性不妊症治療におけるアスタキサンチンの 補助効果：二重盲検試験研究 3

精子形成障害の要因



男性においてFSHは精巣セルトリ細胞のアンドロゲン結合タンパク質産生を増幅し、精子形成を促進する

インヒビンは糖タンパク質ホルモンで、雄ではセルトリ細胞から分泌され、直接的にまたはFSH分泌を抑えて間接的に精子形成を抑制する

Comhaire FH et al.: *Asian J Androl* 7, 257-262 (2005)

糖尿病モデルラットの精子脆弱性に対する アスタキサンチンの改善効果 1

実験的糖尿病の誘導:

一晩絶食させたWister系ラット♂(200-250 g)にストレプトゾトシンSTZ (90 mg/kg)を腹腔注射、3日後の血中グルコース量 270 mg/mL 以上の場合を糖尿病ラットとした。

3群(各10匹)

STZ群: STZ処置 + 通常餌

STZ+ASTX群: STZ処置 + 通常餌 + ASTX 720 mg/kg body weight

Cont. 対照群: 非処置 + 通常餌

ASTX 8週(56日)間経口投与

8週目に精巢上皮精子を採取し

精子数や形態、運動性等の精液分析

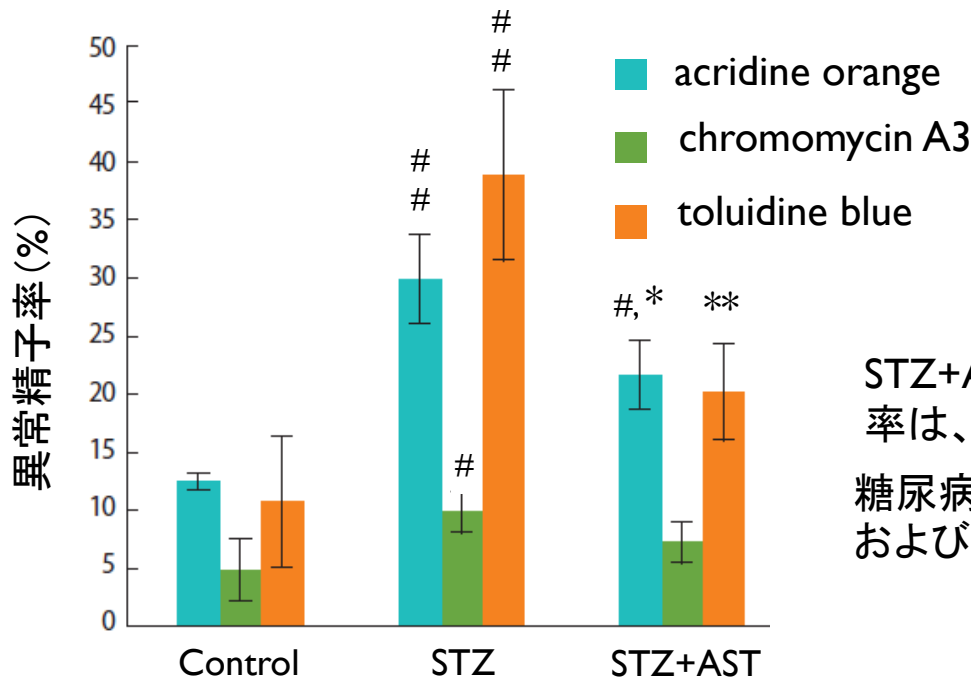
精子 chromatin integrity クロマチン正常性(正常な状態の維持)検討

Bahmanzadeh M et al.: *Clin Exp Reprod Med* **43**, 90-96 (2016)

糖尿病モデルラットの精子脆弱性に対する アスタキサンチンの改善効果 2

	Control (n = 10)	STZ 群 (n = 10)	STZ+AST 群 (n = 10)
総精子数(per mL)	148.6 ± 12.3	108.7 ± 4.8 #	123.0 ± 10.3 #
正常形態精子率(%)	67.4 ± 3.1	60.7 ± 1.7	80.6 ± 8.5 #, **
生存率(%)	60.2 ± 4.0	17.5 ± 6.4 #	26.7 ± 2.4 #, *
運動率(%)	57.6 ± 5.6	43.5 ± 5.3 #	35.7 ± 2.0 #

#; p<0.01 vs. Control, **; p<0.01, *; p<0.05 vs STZ



###; p<0.01, #; p<0.05 vs. Control
**; p<0.01, *; p<0.05 vs STZ

STZ+AST群のTB あるいはAO陽性異常精子率は、STZ群に比較して有意に低値だった

糖尿病における精子脆弱性～精子生存率、形態およびDNAクロマチン正常性の保持にはたらく

Osteoporosis/Spirulina: 5件

- ・ ストレプトゾトシン誘導性糖尿病モデルラットにおけるスピルリナの骨強度改善効果

Ekeuku S O et al.: *J Tradit Complement Med* **12**, 225-234 (2022) Malaysia

Breast cancer/Spirulina: 16件

- ・ MAPKシグナル経路を介するヒト乳腺癌由来細胞MDA-MB-231の転移抑制効果

Jiang L et al.: *Cancer Cell Int* **18**, 12 (2018) China

- ・ DMBA誘導性ラット乳がん発症に対する有意な抗腫瘍作用

Ouhtit A et al.: *Am J Pathol* **184**, 296-303 (2014) Egypt & USA

Male infertility/Spirulina: 4件

- ・ 男性不妊患者におけるスピルリナによる精子運動性・形態改善効果～二重盲検試験

Modarresi R et al.: *SEXUAL DYSFUNCTION AND ANDROLOGY* **16**, 78-82 (2019) Iran

ご清聴ありがとうございました