

男性の健康における トマトリコピンの役割

N.K. Mohanty博士

HOD泌尿器科学教授
V. M. 医科大学&SJH
ニューデリー、インド

序文: リコピン

果物や植物の中にある650のカロテノイドの1つ

- ヒトの体の中にある生物学的重要性をもつ7つのカロテノイドのうちの1つ
- 動物や人間はリコピンを合成しない
- リコピンを蓄積するヒトの器官
 - 前立腺
 - 精巣
 - 肝臓
 - 脳
- これらの器官は特殊運搬メカニズムをもっている

序文ーリコピン

リコピンに富んだ食物

- ・ トマト
- ・ スイカ
- ・ ピンクグアバ
- ・ ピンクグレープ

トマトはアメリカで4番目に多く消費される生野菜

- ・ アメリカで最も多く食べられる缶詰の野菜
- ・ 加工処理したトマト製品の年平均一人当たりの消費量

EU で14－15kg

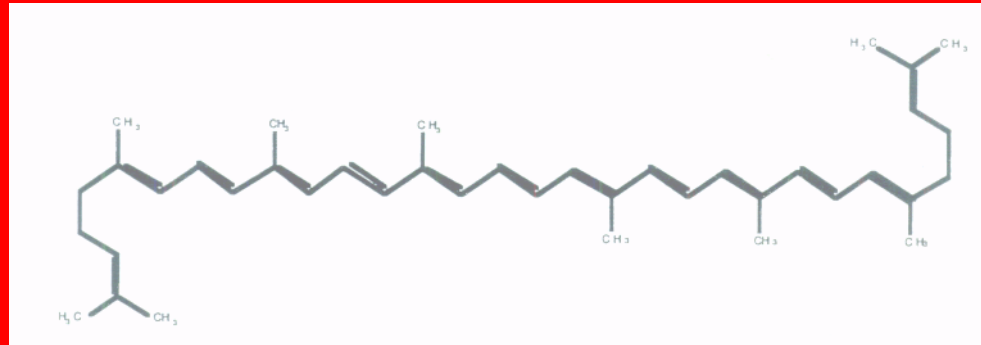
アメリカで25－30kg

油或は脂肪の存在は、リコピンを溶けやすくし、それを容易に使いやすくする

序文：リコピン

- 最も効果的な酸素抑制抗酸化物質
- 11の共役二重結合と2つの非共役二重結合をもっている直鎖炭化水素
- リコピンは熱処理をしても安定している
- 体の中で酵素メカニズムと酸化メカニズムによって代謝される
- 5シスリコピンは最も高い抗酸化性質をもっている、最も安定した形である
- 抗酸化性質として β -カロチンの2倍、 α -トコフェロールの10倍高い

リコピン—化学構造



- 化学構造は他のカロテノイドと異なっている
- 最も容易に酸化させないカロテノイド
- 最も十分で強力な抗酸化物質
- 体の酸化還元防御系において重要な役割を果たす

トマトリコピン— 作用のメカニズム

1. 抗酸化活性
2. 抗発癌活性
3. 抗炎症活性
4. 抗コレステロール特性

トマトリコピン：抗酸化活性

- 重要な細胞二分子リピド、リポプロテイン、DNAを保護する

リコピン—抗酸化物質

- **ROS**(活性酸素種)は、有酸素性生体組織に遍在する
- **ROS**の細胞二分子の酵素不活性化による
 - DNAの破壊
 - リピドの酸化
 - 腫瘍形成
- **ROS** と関連した疾病は、その産生と除去の間の不均衡の結果として起こる
- リコピンは最も強力な**ROS**の除去剤である

リコピン—抗発癌特性

ギャップ結合伝達(GJC)の修復

リコピンはGJCをアップグレードするコネクシン-43 プロテインを↑GJCの修復は腫瘍細胞増殖を↓結果になる

細胞周期の進行を遅くする

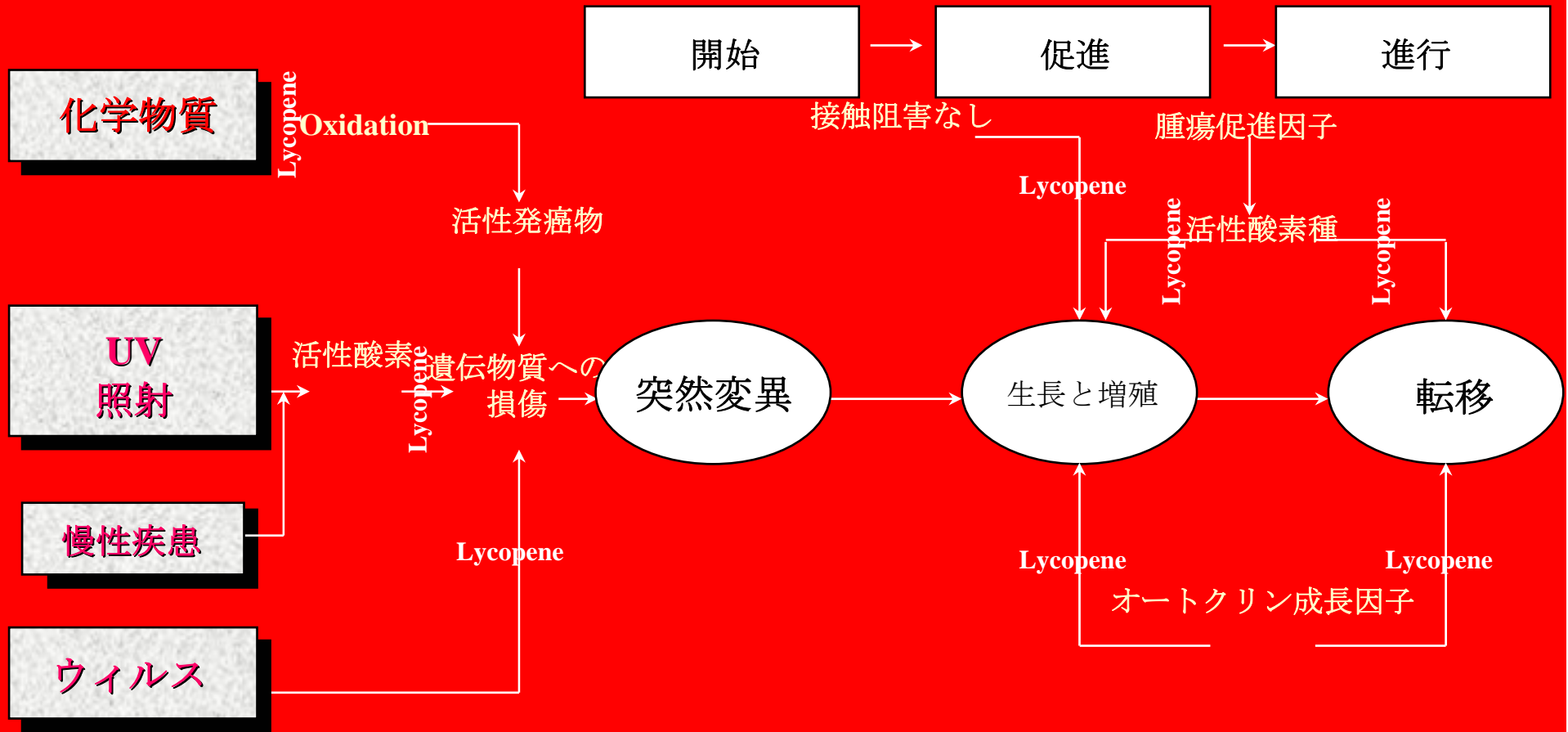
リコピンはサイクリンD1プロテインレベルを↓
↓サイクリンD1プロテインはG0/G1からS期への腫瘍細胞周期の進行を妨げる

↓IGF-1(インスリン様成長因子-1)

リコピン↓IGF-1

IGF-1は性ステロイド誘発転写活性によって悪性になる危険因子である—CaP, CaBreast, Endometrium

リコピン と発癌阻害



Lycopene - Prevention... Retardation... Remission of Malignancy

トマトリコピン—抗炎症活性

リコピン↓C反応性タンパク質、
その結果炎症を減少させる。

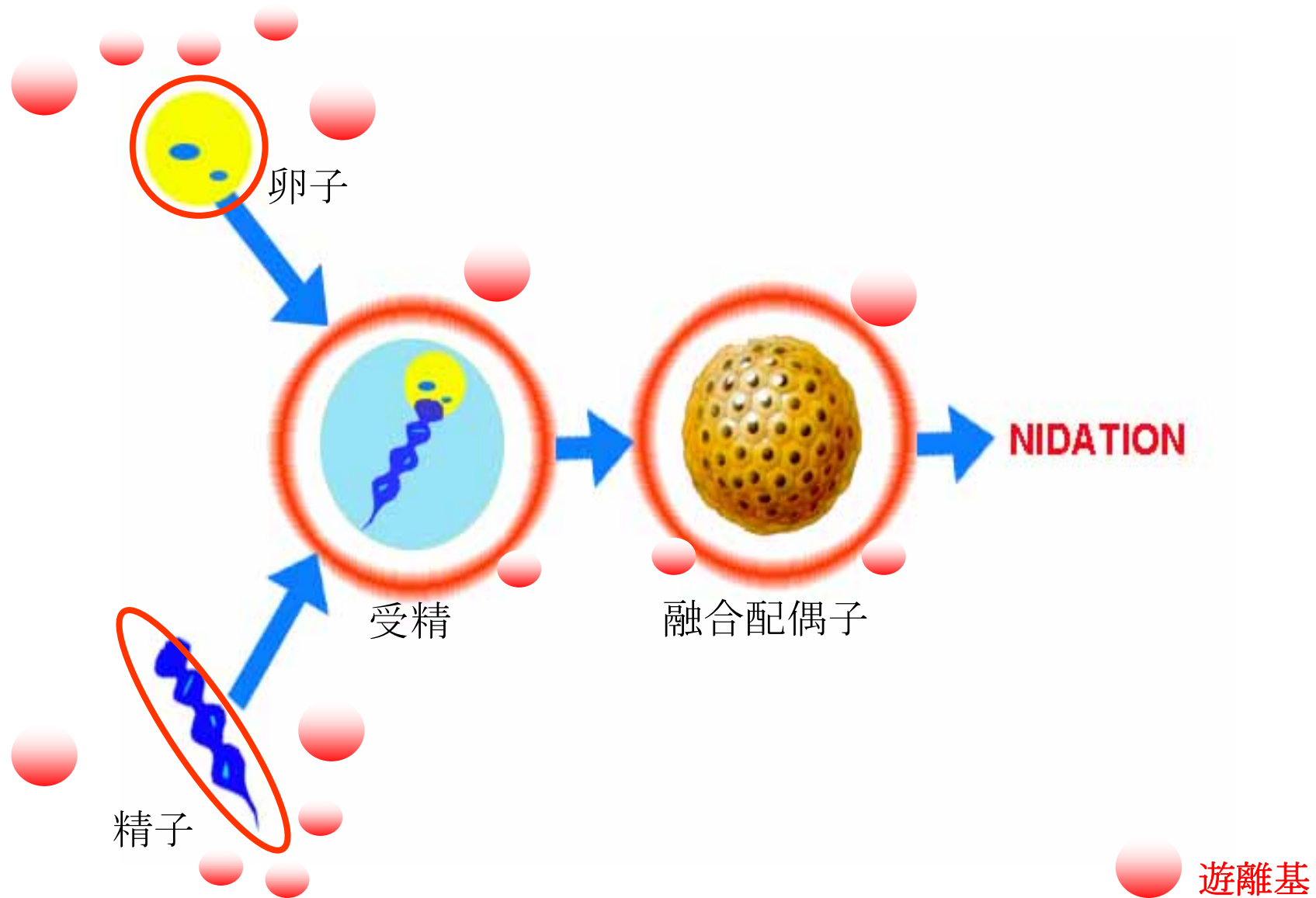
トマトリコピン— 抗コレステロール活性

リコピンはHMG-CoA還元酵素を
阻害し、その結果コレステロール
の代謝を調節する

男性の健康における トマトリコピン

- 突発性精子寡少症
- HGPINにおける化学的予防
- 前立腺癌
- 良性前立腺増殖症

酸化ストレス：ヒトの生殖への脅威であるか？



遊離基と精子の損傷



酸化ストレス誘発性男性不妊症

- 突発性不妊症の男性の40－88%は高いレベルの酸素遊離基をもっている
- 高いレベルの酸素遊離基をもっている男性は妊娠開始の可能性が7倍少ない
- 男性の精子膜はPUFA(多価不飽和脂肪酸)に富んでいる、このため遊離基による損傷を受けやすい
- 不妊症の男性は精漿の中の抗酸化防御が減少している
- 突発性不妊症の男性は低いレベルの抗酸化物質をもっている
- 不妊症の男性は、マロンアルデヒドとキサンチン酸化酵素のレベルが高く、そしてスーパーオキシドジムスターゼ(SOD)とリコピンのレベルが低い

リコピンと男性不妊症

◆リコピンは精巣と前立腺の中に高い濃度で存在する

-J. Amer. Colle. Of Nutr. '97

◆ リコピンは遊離基を抑制し、SOD のような活性をもっている

- Membrane, Cell Biology

◆ 抗酸化物質の付加は、精子運動性の低下を防ぎ、リポドの過剰酸化を阻害する有益な効果をもたらす

- Seminal Reprod. Endoc. '98

◆ 抗酸化物質は精子の機能を改善し、男性の不妊症をなおすことが出来る

- Centre for Advanced Reprod. Endoc.

不妊症の男性の精漿は生殖能のある男性に比べてリコピンレベルが有意に減少していた。しかし α -トコフェロールのレベルは下がっていなかった。

- Arch. Androl '96

研究の目的

- 精子寡少症による突発性男性不妊症の治療における
リコピンの補給を評価する

含まれる基準

- 年齢 18歳から50歳まで
- 不妊症の明らかな医学的原因がない
- 精子の濃度が 5千万/ml以下
- 精子の運動性が50%以下
- 精子の運動性指数(SMI)が80以下
- 機能的精子濃度が3百万/ml以下
- 今までにh/o薬物試験がない
- 正常なホルモンプロフィール
- 正常な女性パートナー
- 書面による同意

材料と方法

患者の総数	-	75
平均年齢	-	29歳(18歳から50歳まで)
薬物	-	リコピン
投与量	-	8mg (4カプセル)
期間	-	90日

最適精液分析

- 容積	2 - 5 ml
- PH	アルカリ性
- 精子の運動性	50 - 90%
- 精子の正常の形態	50 - 90%
- 機能的精子の濃度	0 - 03 100万 /ml - 劣っている 3 - 13 100万/ml - 中位 1300万/ml 以上 - 良い
- 精子の運動性指数	0 - 80 - 劣っている 80 - 160 - 中位 Above 160 - 良い
- フルクトース	+ve
- 精子の濃度	60 - 150 百万

WHOの推奨

精子の サンプルの 質	SMI (精子の 運動性指数)	TFSC (百万/mlの中)	全部の精子 濃度 (百万/mlの中)	正常の 形態 (%として)	運動細胞 (%として)
良い	>160	> 13	> 60	> 50	> 50
中位	80 - 160	3 - 13	30 - 50	30 - 50	30 - 50
劣っている	< 80	0 - 3	0 - 30	0 - 30	0 - 30

精液分析

パラメーター	規準	追跡調査	改善	
			CASES	%
精子の濃度	20 ± 25 million (5 - 45)	50 ± 70 million (40 - 45)	50	67%
精子の形態	28 ± 30% (10 - 40)	40 ± 55% (35 - 40)	40	53%
SPERM MORPHOLOGY	35 ± 40% (20 - 50)	30 ± 35% (25 - 30)	27	36%
FSC	1 ± 3 million (0 - 3)	8 ± 12 million (3 - 8) million	45	60%
SMI	20 ± 40 (5 - 70)	60 ± 80 (40 - 50)	33	44%

結果

- すべての患者は試験を完了した
- 患者のコンプライアンスは非常によかった
- 有害反応は少しも注目されなかった
- 精液分析は、**57人の患者(76%)**で最適のレベルまでの改善を示した
- 9ヶ月の追跡調査の終わりに妊娠が **27人の患者(36%)**で観察された
- **21人の患者(28%)**で出産が観察された

結論

リコピンの補給は、妊娠を望んでいる夫婦に
受精のより高い可能性を約束する

Management of Idiopathic Oligoasthenospermia with Lycopene

N.K. Mohanty, Kumar Sujit, A.K. Jha, R.P. Arora

Department of Urology, Safdarjang Hospital, New Delhi.

ABSTRACT

Idiopathic oligoasthenospermia accounts for almost 24% of all male infertility. The role of free radicals as a cause of such male infertility has been established recently. We undertook a study to establish the role of Lycopene (antioxidant) in management of such infertile males due to free radicals.

A total number of 50 patients having no obvious cause for their infertility with normal hormone profile and antisperm antibody titre but showing oligoasthenospermia were given Lycopene (Lycored) 8 mg daily till their sperm analysis improved to optimal level or pregnancy was achieved. Regular follow-up for one year with sperm analysis was done.

Result showed a 36% pregnancy rate with improvement of sperm count and functional sperm concentration in 70% and 60% respectively, sperm motility and sperm motility index improved in 54% and 46% while sperm morphology showed improvement in sperm morphology. There were no side effects with good patient compliance.

Idiopathic oligoasthenospermia has a definite role in male infertility.

Oxidative stress status (OSS) resulting in production of excessive reactive oxygen species (ROS) is now considered to be the causative factor for sperm damage, low sperm count and sluggish motility leading to idiopathic male infertility. Uncontrolled and excessive production of free radicals have a significant role as one of the major factors leading to infertile males.²⁻⁶ Studies have shown that 40-80% of non selected infertile patients have high levels of seminal free oxygen radical.⁷ Infertile men have higher free radicals than fertile men. (Centre for Male Reprod Med)

Human spermatozoa are rich in poly unsaturated fatty acid (PUFA) and therefore are susceptible to free radical attack mediated by lipid peroxidation.^{8,9}

Free radicals can be detected in the semen of 40% of infertile men, whereas none is detected in semen from fertile men. (Ind Jr of Androl; 1993)

Excessive free radicals are related to an increase in lipid peroxidation of sperm cell. Lipid peroxides damage proteins by oxidation of critical — SH group in proteins and DNA which alter the structure and function of spermatozoa.

To counteract the harmful effects of ROS, spermatozoa possess a number of antioxidant enzymes which scavenge ROS and prevents internal cellular damage.

This study has demonstrated that Lycopene (FR) generation and pregnancy as compared to control group.

Free radicals are known to be the causative factor for sperm damage, low sperm count and sluggish motility leading to idiopathic male infertility.

突発性男性不妊症における リコピン療法

Dr.N.P.Gupta, R.Kumar
Int. Urol. Nephrol 2002: 34(3)

研究

- 患者の総数 - 30
 - 突発性非閉塞性寡少/精子無力症
- 薬物 - 2000 μ g ライコマート 1日2回
- 期間 - 3ヶ月

Int. Urol-Nephrol 2002: 34(3)

結果

- 精子の濃度における改善 – 20 (66%)
- 精子の運動性における改善 – 16 (53%)
- 精子の形態における改善 – 14(46%)
- 妊娠 – 26(23%)

Int. Urol-Nephrol 2002:34(3)

結論

リコピンの経口投与による治療は突発性男性不妊症の治療において役割をもっているようである

Int. Urol-Nephrol 2002:34(3)

HGPINにおける
化学的予防物質としての
リコピン

科学的予防

- 初期或は前癌の段階で発癌を逆行させたり抑制して浸潤癌の発生を防ぐために天然或は合成の化合物による薬理学的介入

Michael B Sporn, 1970

- HGPINは前立腺癌の前駆症/前癌状態である
- 前立腺肥大との関連は非常に重要である
- そのような患者は、卵形の悪性前立腺になるのを防ぐために厳しく監視されるべきである
- 血清リコピンと血清PSAの間には逆相関関係がある
- リコピンは前立腺癌の発生の危険度の減少と可能な減少を示した

目的

- 卵形の前立腺癌の発生を防ぐために毎日ライコマーチ (Lycored) 400 μ g を経口投与してHGPINを治療する

Ind J of Urol 2004:9(2)

我々の研究

- 研究期間 - 2年 (2001-03)
- 患者の総数 - 165
- 症状 - 前立腺症
- 平均年齢 - 60歳 (46-88 歳)

Mohanty NK et al.; Ind. J. of Urol 2004-9(2)

TURP(經尿道的前立腺切除術) - 165

組織病理学 (N-165)

患者の 総数	BPH	BPH with PIN-I	BPH with HGPN- II/III	CAP
165	116	5	40	4
			PIN II-16 PIN III-24	

HGPIN (N-40)

	グループA – 20	グループB
- 20		
PIN-II	08	08
PIN-III	12	12

- 基準 S.PSA, S.Lycopene
- グループ A (治療グループ) – N=20
 - 4000 μ g ライコマート 毎日経口投与 1年間 そして追跡調査をもう1年
- グループB (コントロールグループ) – N=20
 - ただ定期的に追跡調査を2年間した

Mohanty et al; Ind.J of Urol 2004:9(2)

HGPIN –結果

Mohanty NK et al; Ind J Urol 2004:9(2)

	グループ A (20) 治療		グループ B (20) コントロール	
	治療前	治療後	治療前	治療後
平均 PSA	6.07ng/ml	3.5ng/ml	6.55ng/ml	8.06ng/ ml
平均 血清 リコピン	360ng/ml	680ng/ml	378ng/ml	180ng/ml
異常な DRE	2/20	(10%)	6/20	(30%)
前立腺生体 組織検査	腺癌 2/20 (10%)		腺癌 6/20 (30%)	

HGPIN -結論

植物カロテノイドであるリコピンは、HGPINが卵形の前立腺癌になるのを防ぐ化学的予防物質として安全で、耐性がよく、非常に効果的である、しかしその抗癌潜在力を確立するためにはより大規模で期間の長い臨床試験が当然なされなければならない。

Mohantyら; Ind.J of Urol 2004:9(2)

リコピンはCaPの進行を妨げる —作用のメカニズム

- 下記の表現を調節することによる、癌細胞における生長の存在と分化の誘発
細胞周期調節タンパク質 → ↓サイクリンD1タンパク質レベル
- IGF-I/GFBP-3体系の調節作用
 - ↓ IGF -1
 - ↑ IGFBP - 3
- 腫瘍抑制タンパク質のアップレギュレーション
 - ↑ Connexin - 43 protein
 - ↑ GJC
- 酸化還元信号の調節
- 酸化DNA損傷の予防
- 発癌物質代謝酵素の調節
 - 肝臓、腎臓、肺における異物酵素

前立腺癌—疫学

- CaPの発生率は世界的に速く増加している
- アメリカ、ヨーロッパ、スカンジナビアにおける最も一般的な成人男性の悪性腫瘍
- アジアでは発生率が低い(中国/日本)
- 発生率はアフリカ人、アメリカ人、カリブ人で最も高く、東洋人では低い
- 男性の癌による死亡の二番目に高い原因
- 成人男性で診断されるすべての癌の約36%を占めている
- アメリカで -2004年には23万人の新しい患者が診断された
 - 2004年にはCaPで3万人が死亡した
- CaPの患者は
 - 血清リコピンレベルが低い
 - 血清リポドとタンパク質の酸化レベルが高い
- 食餌によるリコピンの摂取量とCaPの発生率の間の逆相関関係

トマトソースベースの主要料理を消費した CaP患者における酸化DNA損傷

Chen L (USA) J Nati

Can Inst 93 (24) : 1872 – 9 – 2001

結論

- リコピン↑血清と前立腺リコピンケア
- リコピン↓白血球の酸化DNA損傷
- リコピン↓前立腺組織の酸化DNA損傷
- リコピン↓血清のPSAレベル

限局性CaP患者におけるリコピン補給の効果

Omer Kucuk ら – Epidermol Biomarker 2001; 10:861-868

- 患者の総数 – 26
- 限局性CaP
 - 介入アーム(W=15)
 - リコピン 15mg BD x 3 週
 - 継続アーム(W=11)
 - 通常の食餌
- 根治的前立腺摘除が行われる

結果

	介入アーム ↓ 18%	コントロールアーム ↑ 14%	p-値
PSA			0.22
Gleason 評点			
≤ 6	7	4	0.70
> 6	8	7	
腫瘍の容積 (cm ²)			
≤ 4	12	5	0.22
> 4	13	6	
手術の段階			
前立腺に限定されている	11	2	0.02
前立腺に限定されていない	4	9	
HGPIN	10	11	0.05

結論

- リコピンは抗腫瘍の効果をもっていて、CaPに対する標準治療の補助薬として有益。
- リコピン↓HGPIN発生率 リコピンはCaPの予防に役割を持っていることを示唆。

進行したCaPの治療におけるリコピン+精巣摘出と精巣摘出のみとの比較

- 精巣摘出のみ
- 精巣摘出+リコピン4mg 毎日3ヶ月間

結論：

精巣摘出にリコピンを加えると、血清のPSAレベルが確実に、一貫して減少した。それは原発腫瘍を縮小するばかりでなく、転移性腫瘍も小さくし、精巣摘出だけと比べて骨の痛みを和らげ、尿路症状をより軽くし、生存を高めた。

Ansari MS, Gupta NP from India

BJU Int. 92(4) : 375 – 8, 2003

リコピン： ホルモン無反応性転移性CaPにおける斬新な薬物療法

Ansari MS & Gupta NP – Urologic Oncology 22:415-420 (2004)

- 患者総数 – 20
- HRCaP
- CAB + リコピン10mg OD / 3ヶ月

結果 - PSA

1人の患者(5%)では完全なPSA反応(3.6mg)

6人の患者(30%)では部分的なPSA反応(↓50%)

10人の患者(50%)では病気は安定していた

3人の患者(15%)では病気の進行

- 骨の痛み

↓ **10/16**の患者(62.5%)では

5/15人の患者(31.25%)では変化なし

1/16人の患者(6.25%)では悪化した

結論

リコピン療法はHRCaPの治療において効果的で、安全であるように見える。それはPSAの上昇を抑えるばかりでなく、ECOGパフォーマンスステータス、骨の痛みそしてLUTSにおいて改善する。それは比較的無害であるから、より多くの毒性物質の使用の前に試みられるべきである。

前立腺の健康におけるリコピンとトマト製品の 役割

**Maria Stacewicz – Sapuntzakis et al; Biochimica et Biophysica –
Acta 1740(2005) 202-205.**

- 患者の総数 – 32
- 限局性CaP
- トマトペースト30mg OD x 3週間

結果

	前	後
PSA (ng/ml)	10.9±1.1	8.7±0.9
血清リコピン(nM)	638±60	1258±95
癌腫	0.84±0.13	2.76±0.58
アポトーシス率(%)		

結論

これらの有望な結果の可能な説明は、アンドロゲン、前立腺の生長の刺激、サイトカインを調節する遺伝子とROSを産生する酵素に及ぼすリコピンの効果にあるのかも知れない、従ってリコピンは男性の前立腺の健康に潜在的な増殖効果をもっている。

抗酸化物質とホルモンの的に調節 される癌の予防

“リコピン或はアブラナ科の野菜に富んだ食餌は前立腺癌の危険度を減らした”

Carmia Borek

Practicing Medicine Vol.2 No.3, Sept.2005.

食餌によるリコピンや他のカロテノイドは前立腺癌から守るか？

**Jian Le, Lee, A. H., Binns, C. W., Du
ChuanJun
International Journal of Cancer, 2005 (Vol.
113) (No. 6) 1010-1014**

結論：

リコピンや他のカロテノイドに富んでいる野菜と果物は、前立腺癌から守るかも知れないと示唆している

我々の研究

断続的なリコピン療法はHRCaPの進度を遅らせる/減少させる

Dr. N.K.Mohantyら – 2007(World Urology に発表のため受理される)

- 患者の総数 – 160
- 局所的に進行した転移のないCaP
- CAB (B/L 精巣摘出+抗男性ホルモン)
- 1年後抗男性ホルモンの中止/PSA最低点 (どちらでも早い)
- リコピン4mg BDを加えた
- 3年の追跡調査

結果

- 104人の患者(65%)には生化学的進行はない
- 追跡調査で18~36ヶ月の間に56人の患者(35%)に生化学的進行

結論

抗男性ホルモンの中止後、トマトリコピンによる断続的療法によって、ホルモンに敏感なCaPにおけるHRCaPへの進行を防ぎ/遅らせ、生存期間を長くする

男性の健康におけるリコピンの 将来の展望

- 前立腺肥大の治療におけるリコピンの役割
- 男性の脈管形成勃起不全の治療におけるリコピンの役割
- 前立腺の生長を減少させるためのリコピンとルテインの組合わせの相乗効果

結論

トマトから抽出したリコピンは、男性の前立腺の健康管理と性機能不全の治療に副作用のない有望な結果を示している。