

氏名（本（国）籍）	山 本 達 也 （埼玉県）
主 指 導 教 員 名	東京農工大学 教授 田 谷 一 善
学 位 の 種 類	博士（獣医）
学 位 記 番 号	獣医博甲第294号
学 位 授 与 年 月 日	平成22年3月15日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第3条第1項該当
研 究 科 及 び 専 攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	東京農工大学
学 位 論 文 題 目	ラット副腎、精巣および肝臓機能に及ぼすパントテン酸の作用に関する研究
審 査 委 員	主査 東京農工大学 教授 下 田 実 副査 帯広畜産大学 教授 三 宅 陽 一 副査 岩 手 大 学 教 授 橋 爪 一 善 副査 東京農工大学 教授 田 谷 一 善 副査 岐 阜 大 学 教 授 志 水 泰 武

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

パントテン酸は、水溶性の必須ビタミンであり、補酵素の coenzyme A の構成成分に含まれるため、生体の生命維持機能に重要な役割を担っている。パントテン酸は、現在、医薬品、食品、化粧品、飼料添加物などとして世界中で広く使用されているが、パントテン酸の生体での作用機構については、未解明の部分が多い。本研究では、パントテン酸の内分泌系に及ぼす影響を解明する目的で、視床下部・下垂体・副腎軸及び視床下部・下垂体・性腺軸への影響を検討した。また、ステロイドホルモンの主要な代謝器官である肝臓機能への影響も併せて検討した。

第1章では、緒論として、パントテン酸、視床下部・下垂体・性腺軸と視床下部・下垂体・副腎皮質軸について概説し、研究の目的を述べた。

第2章では、本研究に共通する実験材料と方法について記述した。

第3章では、副腎皮質ステロイドホルモン分泌におけるパントテン酸の生理的役割に関する研究結果を記述した。本研究では、雄ラットに3週齢から9週間0.03%パントテン酸含有水道水を自由飲水させた結果、血中コルチコステロン濃度は、対照群と比較して有意な高値を示した。また、ラットの副腎細胞を初代単層培養した結果、パントテン酸給与群の副腎細胞からのコルチコステロンとプロジェステロン分泌量が有意に増加している事実が判明した。さらに、パントテン酸給与群では、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）反応性に対する副腎皮質細胞のコルチコステロンとプロジェステロン分泌反応性が上昇する事実が明らかとなった。

以上の結果から、パントテン酸が、副腎細胞からのコルチコステロンとプロジェステロン分泌能を増加し、更に ACTH とプロラクチンによる共同作用を増強することが明らかとなった。

第4章では、精巣機能調節におけるパントテン酸の生理学的役割に関する研究結果を記述した。本研究では、パントテン酸の精巣における生理学的役割を明らかにする目的で、雄ラットを3群に分け、通常飼料、パントテン酸欠乏飼料、パントテン酸過剰飼料のいずれかを3週齢から7週間自由給餌させた。その結果、パントテン酸欠乏群の体重、精巣、精巣上体、精嚢腺、前立腺重量は、対照群に比べてパントテン酸欠乏群で有意な低値を示した。

各群の精子運動性を調べた結果、パントテン酸欠乏群の精子運動能は、対照群に比べて低下している事実が判明した。

パントテン酸の精巣内分泌系への影響を調べる目的で、血中の黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、テストステロン濃度を測定した結果、LH と FSH 濃度は、各群間で差が認められなかったが、テストステロン濃度は、対照群に比べてパントテン酸欠乏群で有意な低値を示した。

以上の結果から、パントテン酸欠乏群では、コレステロール合成能が低下し、精巣でのテストステロン産生量が低下した結果、精子の運動性が低下したと推察された。

第5章では、パントテン酸の肝臓代謝機能への影響に関する研究結果を記述した。本研究では、パントテン酸の肝臓薬物代謝への影響を調べるための指標として、薬物第Ⅱ相に関わる UDP-グルクロン酸抱合酵素 (UGT) を用いた。

雄ラットを通常飼料、パントテン酸欠乏飼料、あるいはパントテン酸過剰飼料で3週齢から7週間飼育し、肝臓の UGT2B1 mRNA 発現量をリアルタイム RT-PCR 法を用い測定した。パントテン酸欠乏群は、対照群と比較して、UGT2B1 mRNA 発現量が有意な高値を示した。

以上の結果から、パントテン酸は、肝臓 UGT2B1 mRNA 発現量に影響を及ぼす事を明らかにした。

第6章では、肝臓代謝機能に影響を及ぼす内分泌学的要因に関する研究結果を記述した。本研究では、パントテン酸が肝臓 UGT2B1 mRNA 発現量に影響を及ぼすメカニズムを解明する目的で、ステロイドホルモンの分泌量が異なる生理的状态下における雌雄ラットの肝臓 UGT2B1 mRNA 発現量を検討した。

血中テストステロン濃度の低い5週齢（春機発動期）と高い10週齢（成熟期）の雄ラットの肝臓 UGT2B1 発現量をリアルタイム RT-PCR 法で測定した結果、5週齢ラットの UGT2B1 mRNA 発現量が有意な高値を示した。さらに、3週齢で精巣を摘出し、5週齢と10週齢で肝臓 UGT2B1 mRNA 発現量を測定した結果、血中テストステロン濃度の低い精巣摘出ラットが有意な高値を示した。

エストラジオールとプロジェステロンの分泌量が異なる雌の発情期、妊娠期、泌乳期の肝臓 UGT2B1 mRNA 発現量を比較した結果、いずれの時期においても、有意な差は認められなかった。

精巣を摘出しテストステロンチューブを移植した9週齢の雄ラットに合成 ACTH（濃度 100  $\mu$ g）を、1日1回10日間皮下投与して副腎皮質からのコルチコステロン分泌を刺激した結果、肝臓 UGT2B1 mRNA 発現量が有意に増加した。

以上の結果から、テストステロンは、肝臓 UGT2B1 mRNA 発現量を低下させ、コルチコステロンは増加させる事実を明らかにした。また、エストラジオールとプロジェステロンは、肝臓 UGT2B1 mRNA 発現量には、影響しないことが判明した。

第7章では、総合考察として、本研究で得られ成果とこれまでの知見を基に、ステロイドホルモンの恒常性とパントテン酸の副腎、精巣及び肝臓機能に及ぼす影響について考察した。

本研究の結果を総括すると、パントテン酸は、コレステロール合成を介して副腎

皮質と精巣におけるステロイドホルモン分泌を促進する事実が明らかになった。また、精巣でのテストステロン分泌が亢進した結果、精子運動能の促進および肝臓 UGT2B1 遺伝子発現量を低下させる事実が明らかとなった。

## 審 査 結 果 の 要 旨

本研究では、パントテン酸が内分泌系に及ぼす影響を解明する目的で、視床下部・下垂体・副腎軸と視床下部・下垂体・性腺軸への影響を検討した。また、ステロイドホルモンの主要な代謝器官であり、内分泌系の恒常性維持に重要な役割を有する肝臓機能への影響も併せて検討した。

### I. 副腎皮質ステロイドホルモン分泌におけるパントテン酸の生理的役割

パントテン酸の副腎への影響を検討する目的で、雄ラットに3週齢から9週間0.03%パントテン酸含有水道水を自由飲水させた *in vivo* 実験と初代単層培養した副腎細胞を用いた *in vitro* 実験を行って検討した。その結果、パントテン酸が、副腎細胞からのコルチコステロンとプロジェステロン分泌量を増加させ、更に副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) とプロラクチンによる作用を増強する事実を明らかにした。

### II. 精巣機能調節におけるパントテン酸の生理学的役割

雄ラットを3群に分け、通常飼料、パントテン酸欠乏飼料、パントテン酸過剰飼料のいずれかを3週齢から7週間自由給餌させ、各群の精子運動性と精巣内分泌機能について検討した。

パントテン酸欠乏群では、明らかな精子運動能の低下とテストステロン分泌量の低下が起こる事実を明らかにした。以上の結果から、パントテン酸は、ステロイド合成の基質となるコレステロール合成に関与することから、パントテン酸欠乏群では、コレステロール合成が低下し、テストステロン産生が低下した結果、精子の運動性が低下したと推察された。

### III. パントテン酸の肝臓代謝機能への影響

薬物第II相に関わる UDP-グルクロン酸抱合酵素 (UGT) を指標として、パントテン酸の肝臓薬物代謝への影響について検討した結果から、パントテン酸は、肝臓 UGT2B1 mRNA 発現量に影響を及ぼす事実を明らかにした。

### IV. 肝臓代謝機能に影響を及ぼす内分泌学的要因

パントテン酸が肝臓 UGT2B1 mRNA 発現量に影響を及ぼすメカニズムを解明する目的で、ステロイドホルモンの分泌量が異なる雌雄ラットの生理的狀態下における肝臓 UGT2B1 mRNA 発現量を検討した。その結果、テストステロンは、肝臓 UGT2B1 mRNA 発現量を低下させ、コルチコステロンは増加させる事実を明らかにした。また、エストラジオールとプロジェステロンは、肝臓 UGT2B1 mRNA 発現量には、影響しない事実を明らかにした。

本研究において、パントテン酸は、コレステロール合成を介して副腎皮質と精巣におけるステロイドホルモン分泌を促進する事実が明らかになった。また、テストステロン分泌が亢進した結果、精子運動能が亢進し、肝臓 UGT2B1 遺伝子発現量が減少する事実、およびコルチコステロン分泌の亢進により、肝臓 UGT2B1 遺伝子発現量が増加する事実が明らかとなった。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

### 基礎となる学術論文

1) 題 目: Effects of pantothenic acid on testicular function in male rats

著 者 名: Yamamoto, T., Jaroenporn, S., Pan, L., Azumano, I., Onda, M., Nakamura, K., Watanabe, G., and Taya, K.

学術雑誌名: The Journal of Veterinary Medical Science

巻・号・頁・発行年: 71 (11): 1427-1432, 2009