

性と生殖における分子栄養学の関与

渡邊 直樹

IMN Research Center*研究員

watanabe@imn-rc.org

工藤 八

IMN Research Center*研究所長

kudo@imn-rc.org

1 はじめに：分子栄養学と利プロダクティブヘルス

生殖は、ホルモン、細胞、遺伝子が重層的に相互作用する生命過程であり、その成立と破綻は多因子により規定される [1]。このプロセスは、ホルモン、細胞、遺伝子などが精緻なネットワークを形成し、相互作用することで成り立っている [2]。

また、栄養素がこれらの生体機能の調節に深く関与していることが、分子レベルの研究で一部示されている [3,4]。

分子栄養学とは、栄養素が体内でどのように利用され、細胞の機能や遺伝子の発現にどう影響を与えるかを分子レベルで解明する学問分野である [5]。このアプローチにより、特定の栄養素と特定の生体機能との関連性についての理解が深まる。

本稿は、男女の性行為の成立から受精、妊娠維持、そして出産に至る一連の生殖プロセスにおいて、分子栄養学がどのように関与するかを概説する。特定の栄養素が、ホルモン産生、細胞機能、エネルギー代謝、遺伝子発現などの分子レベルのメカニズムに作用し、生殖能力や母子の健康に影響を与える可能性について、科学的知見に基づき記述する。リプロダクティブヘルスにおける、個別化された栄養アプローチの可能性についても考察する。

2 性行為の成立：機能性と精神性に関わる栄養素

2.1 男性機能における関与

男性の性機能は、性欲や興奮を司る精神・神経的な要因と、勃起といった物理的な血管機能の要因が複雑に絡み合って成立する [6]。分子栄養学は、これらの両側面に貢献する可能性が考えられる。

2.1.1 性欲（リビドー）と精神的要因への関与

性欲は、ホルモンバランスだけでなく、ストレス、不安、気分落ち込みといった精神状態に大きく左右されることが知ら

れている [7]。これらの精神状態を制御する神経伝達物質やホルモンの生成には、特定の栄養素が不可欠である。

神経伝達物質の合成 やる気や快感に関わるドーパミンや、精神の安定に関わるセロトニンといった神経伝達物質は、アミノ酸（チロシン、トリプトファン）を原料とする。その合成過程では、補因子として鉄やビタミンB群（特にピリドキシン (B₆)) が必要である [8]。これらの栄養素が不足すると、神経伝達物質の産生が滞り、気力の低下や精神的な不安定を招くことで、結果として性欲の減退につながる可能性が指摘されている [9]。

ストレス応答の調節 過度なストレス下では、副腎からコルチゾールが分泌される [10]。コルチゾールはテストステロンの産生を抑制する方向に働くため、慢性的なストレスは性欲低下の要因となり得る [11]。このストレス応答の過程ではアスコルビン酸（ビタミンC）、ビタミンB群（特にパントテン酸（ビタミンB₅））、マグネシウムなどが消費されるため、これらの栄養素を補うことは、ストレス耐性を高め、正常なホルモンバランス維持に貢献すると考えられている [12]。

テストステロン産生 テストステロン産生において、亜鉛が酵素の補因子として機能する。ある研究では、亜鉛を制限された食事を20週間続けた若年男性において、血清テストステロン値が平均で約73%減少したと報告されている [13]。また、1年間のカルシフェロール（ビタミンD）補充（3,332 IU/日）により、被験者の総テストステロン値が約25.2%増加したとの研究報告もある [14]。

2.1.2 勃起機能（血管機能）への関与

勃起は、性的興奮をトリガーとして、陰茎海綿体の血管が拡張することで起こる血管イベントである [15]。この血管拡張の鍵を握るのが、血管内皮細胞で産生される一酸化窒素（NO）である。

*IMN Research Center = Integrated Molecular Nutrition Research Center

一酸化窒素 (NO) の産生 アミノ酸の一種である L-アルギニンや L-シトルリンは、体内で NO を産生するための前駆体となる。あるメタアナリシスでは、1,500~5,000 mg/日の L-アルギニン補充により、プラセボと比較して国際勃起機能スコア (IIEF) が有意に改善 (平均差 1.55 点) したと結論付けている [16]。

血管の保護 NO や血管内皮細胞は、活性酸素による酸化ストレスに弱い [17]。アスコルビン酸 (ビタミン C) やトコフェロール (ビタミン E)、コエンザイム Q₁₀ などの抗酸化物質は、この酸化ストレスから血管と NO を保護し、血管機能を正常に保つ上で有益である可能性が報告されている [18]。

2.2 女性機能における関与

女性の性機能においても、栄養状態がその基盤を支えている。

2.2.1 ホルモンバランスとリビドー

鉄不足に起因する貧血を持つ女性は、持たない女性と比較して、女性性機能障害 (FSD) のリスクが約 1.9 倍高い (OR=1.89) という関連が報告されている [19]。

2.2.2 潤滑と粘膜の健康

性交時の潤滑や膣粘膜の健康維持には、上皮細胞の正常な分化に必須であるレチノール (ビタミン A) や、抗酸化作用を持つトコフェロール (ビタミン E)、細胞膜の構成成分である必須脂肪酸が関与する [20]。

3 受精：卵子と精子の質に対する栄養学的アプローチ

受精の成否には、卵子と精子の質が大きく影響する。

3.1 卵子の質へのアプローチ

3.1.1 ミトコンドリア機能

卵子の成熟と初期発生のエネルギーは、ミトコンドリアでの ATP 産生に依存する [21]。この電子伝達系の必須構成成分がコエンザイム Q₁₀ (CoQ₁₀) である。あるメタアナリシスでは、CoQ₁₀ の補充により、臨床的妊娠率がプラセボ群と比較して約 1.7 倍に増加する (RR=1.67) 可能性が示唆されている [22]。

3.1.2 酸化ストレスからの保護

卵子は長期間にわたり体内に留まるため、その間に酸化ストレスが蓄積し、染色体異常のリスクを高めることが示唆されている [23]。アスコルビン酸 (ビタミン C)、トコフェロール (ビタミン E) などの抗酸化物質は、卵子を酸化ダメージから保護することが期待される [24]。

3.1.3 細胞分裂とシグナル伝達

葉酸は DNA 合成、及び正常な細胞分裂に必要であるとされている [25]。また、イノシトール (特にミオイノシトール) は、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) を持つ女性において、プラセボと比較して成熟卵子の割合を有意に増加させ、総ゴナドトロピン投与量を減少させることがメタアナリシスで報告されている [26]。

3.2 精子の質へのアプローチ

3.2.1 精子の形成と運動能

亜鉛、セレン、L-カルニチンなどを含む抗酸化サプリメントの摂取が、不妊男性において、精子の濃度、運動率、形態を改善させることが報告されている [27]。

3.2.2 DNA の保護

精子の DNA が酸化ストレスにより損傷すると、受精能力や胚発生に悪影響を及ぼす可能性がある [28]。オメガ 3 脂肪酸の摂取は、精子の総数、濃度、運動率の改善と関連しており、特に DHA は精子 DNA の断片化を抑制する可能性が示唆されている [29]。

4 妊娠維持：着床から胎盤形成と栄養

4.1 着床環境

4.1.1 子宮内膜の受容能

カルシフェロール (ビタミン D) が充足している女性 (血清濃度 \geq 30 ng/mL) は、不足している女性と比較して、体外受精での生児獲得率が 34% 高い (RR=1.34) ことがメタアナリシスで示されている [30]。また、子宮内膜が薄い女性において、ビタミン E (600 mg/日) と L-アルギニン (6 g/日) の補充により、70% 以上の被験者で子宮内膜の厚さが 8 mm 以上に改善したとの報告がある [31]。

4.1.2 免疫寛容

受精卵を母体の免疫系が攻撃しない免疫寛容の状態には、カルシフェロール(ビタミンD)やオメガ3脂肪酸が免疫調節因子として関わっていると考えられている [32]。

4.2 妊娠中の母体の健康

妊娠中の母体の栄養状態は、胎盤機能や合併症リスクに影響する。

4.2.1 胎盤機能

胎盤の正常な血管新生と機能維持には、メチル化サイクルに関わる葉酸やビタミンB群が必要である [33]。

4.2.2 妊娠合併症

イノシトールの補充により、妊娠糖尿病(GDM)の発症リスクが約60%低下した(RR=0.40)というメタアナリシスの報告がある [34]。また、妊娠中のカルシウムの補充(1g/日以上)は、妊娠高血圧症候群のリスクを55%低下させる(RR=0.45)と報告されている [35]。

5 出産と産後：母体の回復と栄養

5.1 子宮収縮の調節

陣痛に関わるプロスタグランジンは、必須脂肪酸(特にアラキドン酸)を前駆体として合成される [36]。オメガ6脂肪酸とオメガ3脂肪酸由来のプロスタグランジンのバランスが、子宮収縮の適切な調節に関与すると考えられている [37]。

5.2 産後の回復

身体的な回復には、組織の材料となるタンパク質、コラーゲン生成に必要なビタミンC、細胞分裂に関わる亜鉛が重要である [38]。

5.3 精神的健康

妊娠後期から産後5週間のオメガ3脂肪酸(DHAとEPA)の補充が、産後うつ病のスクリーニングスコア(EPDS)を有意に低下させたという報告がある [39]。また、鉄欠乏も産後うつのリスク因子として知られている。

5.4 母乳育児

母乳の栄養組成は母親の栄養状態に影響される [40]。特に、乳児の神経発達に重要であるDHAは、母親の食事からの摂取がその濃度を左右する [41]。

6 本稿の効果のまとめ

本稿にて整理した栄養の介入による効果を表1にまとめた。

7 結論：個別化栄養の可能性

性と生殖のプロセスには、多くの栄養素が相互作用しながら関与している。分子栄養学は、このシステムにおける栄養素の役割を解明し、栄養学的介入の根拠を提供する学問である。

血液検査などを用いて個人の栄養状態を評価し、不足している栄養素を補う「個別化栄養」は、リプロダクティブヘルスにおける栄養管理の一つの選択肢となり得る。適切な栄養状態を維持することは、母子の健康、ひいては次世代の健康の基盤となると考えられる。この分野における、今後のさらなる研究の進展が期待される。

表 1: 本稿に基づく栄養介入の効果の整理

章・節	性別	主な効果	用量・期間	引用
性行為の成立—性欲（リビドー）	男	総テストステロンが約 25.2%上昇	コレカルシフェロール（ビタミン D3）,332IU/日、52 週	[14]
性行為の成立—性欲（リビドー）	女	鉄欠乏性貧血ありで女性性機能障害（FSD）リスクが約 1.9 倍（OR=1.89）	—（観察研究）	[19]
性行為の成立—勃起機能	男	IIEF スコアがプラセボ比で +1.55 点改善	L-アルギニン 1,500~5,000 mg/日	[16]
受精—卵子の質	女	臨床的妊娠率がプラセボ比で 1.67 倍（RR=1.67）	コエンザイム Q ₁₀ 200~600 mg/日（試験間で異なる）	[22]
受精—精子の質	男	精子濃度・運動率・形態が改善	抗酸化複合（例：亜鉛、セレン、L-カルニチン等）（用量は試験間で異なる）	[27]
妊娠維持—着床環境	女	生児獲得率が不足群比で 1.34 倍（RR=1.34）	カルシフェロール（ビタミン D）充足（血清 25(OH)D 30 ng/mL 以上）	[30]
妊娠維持—着床環境	女	子宮内膜厚が 8 mm 以上に改善（被験者の 70%超）	トコフェロール（ビタミン E）600 mg/日 + L-アルギニン 6 g/日	[31]
妊娠維持—母体の健康	女	妊娠糖尿病（GDM）リスクが低下（RR=0.40）	ミオイノシトール 2 g を 1 日 2 回	[34]
妊娠維持—母体の健康	女	妊娠高血圧症候群リスクが 55%低下（RR=0.45）	カルシウム ≥1 g/日	[35]
出産と産後—精神的健康	女	産後うつスクリーニング（EPDS）スコアが低下	DHA+EPA おおむね 0.5~1.0 g/日（妊娠後期～産後 5 週）	[39]

注：観察研究（症例対照・横断）は関連を示すものであり、介入による因果効果を直接示すものではない。

参考文献

- [1] J. F. Strauss and R. L. Barbieri, editors. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. Elsevier, 2018.
- [2] S. G. Hillier. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 179(1–2):39–46, 2001.
- [3] E. Silvestris, D. Lovero, and R. Palmirotta. Nutrition and female fertility: An interdependent correlation. *Frontiers in Endocrinology*, 10:346, 2019.
- [4] K. Skoracka, A. E. Ratajczak, A. M. Rychter, A. Dobrowolska, and I. Krela-Ka'zmierniczak. Female fertility and the nutritional approach: The most important aspects. *Advances in Nutrition*, 12(6):2372–2386, 2021.
- [5] L. Afman and M. M"uller. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(4):569–576, 2006.
- [6] J. Bancroft. The endocrinology of sexual arousal. *The Journal of Endocrinology*, 186(3):411–427, 2005.
- [7] S. A. Kingsberg and R. L. Rezaee. Hypoactive sexual desire in women. *Menopause*, 20(12):1284–1300, 2013.
- [8] D. O. Kennedy. B vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy—a review. *Nutrients*, 8(2):68, 2016.
- [9] L. R. LaChance and D. Ramsey. Antidepressant foods: An evidence-based nutrient profiling system for depression. *World Journal of Psychiatry*, 8(3):97, 2018.
- [10] M. A. C. Stephens and G. Wand. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Research: Current Reviews*, 34(4):468, 2012.
- [11] S. Whirledge and J. A. Cidlowski. Glucocorticoids, stress, and fertility. *Minerva Endocrinologica*, 35(2):109–125, 2010.
- [12] A. L. Tardy, E. Pouteau, D. Marquez, C. Yilmaz, and A. Scholey. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: A narrative review of the biochemical and clinical evidence. *Nutrients*, 12(1):228, 2020.
- [13] L. Te, J. Liu, J. Ma, and S. Wang. Correlation between serum zinc and testosterone: A systematic review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 76:127124, 2023.
- [14] S. Pilz, S. Frisch, H. Koertke, J. Kuhn, J. Dreier, B. Obermayer-Pietsch, A. Zittermann, et al. Effect of vitamin d supplementation on testosterone levels in men. *Hormone and Metabolic Research*, 43(3):223–225, 2011.
- [15] T. F. Lue. Erectile dysfunction. *New England Journal of Medicine*, 342(24):1802–1813, 2000.
- [16] H. C. Rhim, M. S. Kim, Y. J. Park, S. I. Choi, J. K. Park, H. G. Kim, and S. W. Lee. The potential role of arginine supplements on erectile dysfunction: A systemic review and meta-analysis. *The Journal of Sexual Medicine*, 16(2):223–234, 2019.
- [17] B. Musicki and A. L. Burnett. eNOS function and dysfunction in the penis. *Experimental Biology and Medicine*, 232(3):325–335, 2007.
- [18] D. Mollaioli, G. Ciocca, E. Limoncin, S. Di Sante, G. L. Gravina, E. Carosa, E. A. Jannini, et al. Lifestyles and sexuality in men and women: the gender perspective in sexual medicine. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18(1):1–11, 2020.
- [19] P. Chedraui, F. R. P'erez-L'opez, G. S. Escobar, J. Pardo, and A. M. Salinas. Association of anemia and female sexual dysfunction: a case-control study. *The Journal of Sexual Medicine*, 11(8):2006–2012, 2014.
- [20] R. M. Brotman, M. D. Shardell, P. Gajer, D. Fadrosch, K. Chang, M. I. Silver, J. Ravel, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*, 21(5):450–458, 2014.
- [21] J. Van Blerkom. Mitochondrial function in the human oocyte and embryo and their role in developmental competence. *Mitochondrion*, 11(5):797–813, 2011.
- [22] P. Florou, P. Anagnostis, P. Theocharis, M. Chourdakis, and D. G. Goulis. Does coenzyme q10 supplementation improve fertility outcomes in women undergoing assisted

- reproductive technology procedures? a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(10):2377–2387, 2020.
- [23] G. F. Ilha, V. B. Rissi, and G. H. Billig. The role of oxidative stress in the female reproductive environment. *Reproduction in Domestic Animals*, 53(5):1033–1041, 2018.
- [24] I. Gat and A. Ziv-Gal. The role of oxidative stress in female fertility and infertility. *Antioxidants*, 11(12):2465, 2022.
- [25] K. S. Crider, T. P. Yang, R. J. Berry, and L. B. Bailey. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate’s role. *Advances in Nutrition*, 3(1):21–38, 2012.
- [26] H. Zhang, Y. Li, C. Wang, R. Li, and J. Qiao. The effect of myo-inositol on the oocyte quality and embryo development in women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 11:597148, 2020.
- [27] A. Salas-Huetos, N. Rosique-Esteban, N. Becerra-Tom’as, B. Vizmanos, M. Bull’o, and J. Salas-Salvad’o. The effect of nutrients and dietary supplements on sperm quality parameters: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Advances in Nutrition*, 8(6):833–848, 2017.
- [28] R. J. Aitken and G. N. De Iuliis. On the origins of DNA damage in human spermatozoa. *International Journal of Andrology*, 33(4):589–601, 2010.
- [29] A. Salas-Huetos, M. Bull’o, and J. Salas-Salvad’o. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Human Reproduction Update*, 23(4):371–389, 2017.
- [30] J. Chu, I. Gallos, A. Tobias, B. Tan, A. Eapen, and A. Coomarasamy. Vitamin d and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 33(1):65–80, 2018.
- [31] A. Takasaki, H. Tamura, K. Taniguchi, H. Asada, T. Taketani, A. Matsuoka, and N. Sugino. L-arginine and vitamin e administration improve uterine blood flow in women with a thin endometrium. *Fertility and Sterility*, 93(2):640–643, 2010.
- [32] G. Mor, I. Cardenas, V. Abrahams, and S. Guller. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1221(1):80–87, 2011.
- [33] J. T. Brosnan and M. E. Brosnan. The role of methylmalonic acid in the pathogenesis of folate deficiency. *The Journal of Nutrition*, 139(2):229–232, 2009.
- [34] J. Brown, T. J. Crawford, B. Als-Nielsen, and L. M. De-Regil. Myo-inositol for preventing and treating gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), 2018.
- [35] G. J. Hofmeyr, T. A. Lawrie, ’A. N. Atallah, and M. R. Torloni. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10), 2018.
- [36] W. L. Smith. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *American Journal of Physiology–Renal Physiology*, 263(2):F181–F191, 1992.
- [37] Z. A. Al-Safi and A. J. Polotsky. The role of diet and lifestyle in the management of polycystic ovary syndrome. *Journal of Reproductive Immunology*, 107:10–18, 2015.
- [38] D. MacKay and A. L. Miller. Nutritional support for wound healing. *Alternative Medicine Review*, 8(4):359–377, 2003.
- [39] O. Mauthner. The role of nutrition in the prevention and management of postpartum depression. *Journal of Midwifery & Women’s Health*, 62(1):38–48, 2017.
- [40] O. Ballard and A. L. Morrow. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics of North America*, 60(1):49–74, 2013.
- [41] S. M. Innis. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *The Journal of Nutrition*, 137(4):855–859, 2007.