

4 虚血・再灌流による精子形成障害の ラットモデルにおける補中益気湯の 精巣保護作用の検討

熊本大学大学院生命科学研究部 生体微細構築学講座

野口 和浩、若山 友彦

【目的】我が国は、少子化が急速に進み、2022年の出生数は、初めて80万人を割り込むと報告された。増加する不妊症に対して、2022年4月から不妊治療に公的保険が適応された。不妊症の原因の半分は、男性にあると言われている。男性不妊症の原因の大半は、特発性の精子形成障害である。精子形成は、長期間(ヒトで74日、ラットで49日、マウスで36日)を必要とする複雑な過程である。物理的(放射線・温度)、化学的(薬物・重金属・化学物質)刺激により、精巣は容易に障害されるが、幹細胞をもつ精巣には再生能があり、障害後に精子形成が回復することもある。男性不妊症の治療には、種々の漢方薬が用いられるが、精子形成障害に対する作用機序は十分に分かっていない。そこで、本研究の目的は、精子形成障害のラットモデルを用いて、補中益気湯の精巣保護作用について明らかにすることである。

【材料・方法】12~15週齢のWistar/STラット(日本SLC)を用いた。補中益気湯の製剤(ツムラより供与)を生理食塩水に溶解し、対照に生理食塩水を用いた。薬剤は、胃ゾンデを用いて経口(500 mg/kg体重/日、Park et al., 2017)で、7日間連日投与し、8日目に虚血処置を行った。虚血処置は、開腹してラットの左精巣動脈を止血用クリップで結索して5時間虚血して行った。再灌流は、5時間後にクリップを外して血流を再開した。再灌流後、精巣採取の2時間前にBrdU(50mg/Kg体重)を腹腔内投与し、0、6、12、24、48時間に左右の精巣を採取した。パラフォルムアルデヒド固定のパラフィン切片を作製して組織学的解析に用いた。精子形成を評価するため、抗BrdU抗体の免疫組織化学により増殖細胞の検出とTUNEL法によりアポトーシスの検出を行った。

【結果・考察】採取した左右の精巣の重量に有意な差は認めなかった。対照群では、再灌流後0時間では、精巣に精子形成障害を示唆する所見は見られなかったが、6時後では精細管の内腔に造精細胞の脱落が見られた。12時間後では造精細胞に由来する多核巨細胞が出現し、48時間では萎縮する精細管も散見された。一方、補中益気湯投与群では、再灌流の6時間後に造精細胞の脱落が見られず、12時間後以降で造精細胞の脱落や多核巨細胞が出現したが、対照よりも軽減化していた。補中益気湯投与群では、対照群に比べて有意に造精細胞の増殖が増加し、アポトーシスも減少した。

【結論】補中益気湯を事前に7日間投与することにより、対照に比べて造精細胞の細胞増殖が有意に増加し、アポトーシスも有意に減少し、精子形成障害の程度が軽減化したことから、補中益気湯には虚血・再灌流による障害に対する精巣の保護作用があることが示唆された。