

0-57

Sulfasalazine の投与期間の違いによるラット精子機能および精巣上体における遺伝子発現への影響

Changes of sperm functions and epididymal gene expression in the rats treated with sulfasalazine for several days

○福島 民雄^{1,2}, 浜田 悦昌¹, 小宮山 政敏^{2,3}, 森 千里², 堀井 郁夫¹

¹ファイザー株式会社 中央研究所 安全性研究統括部, ²千葉大学, 大学院医学研究院, 環境生命医学 (A3), ³千葉大学, 環境健康都市園芸フィールド科学教育研究センター

○Tamio FUKUSHIMA^{1,2}, Yoshimasa HAMADA¹, Masatoshi KOMIYAMA^{2,3}, Chisato MORI², Ikuo HORII¹

¹Pfizer Global & Research Development, Nagoya Lab. Worldwide Safety Sciences, ²Chiba University, Department of Bioenvironmental Medicine, ³Chiba University, Center for Environment, Health and Field Sciences

[目的] 潰瘍性大腸炎などの治療薬である Sulfasalazine (SASP) は男性不妊を起こすことが知られている。先の研究で、ラットに SASP 600 mg/kg を 28 日間投与したところ、妊孕性抑制作用の原因の一つと考えられる精子運動性および先体反応の抑制がみられ、さらに、精子成熟への関与が示唆される CD59、MCP および DAF 遺伝子発現の抑制が認められた。本研究では、これらの影響を精査するため、ラットに SASP 600 mg/kg を 1、7 および 14 日間投与し、より初期の変化について検討を加えた。[方法] 成熟 IGS 雄ラットに SASP 600 mg/kg を 1、7 および 14 日間経口投与した。対照群には溶媒 (0.5% メチルセルロース) を投与した。右側精巣上体尾部より精子を採取し、HTM-IVOS を用いた精子運動性検査および FITC-cocanavaline A lectin 染色を用いた先体反応検査に供した。また、左側精巣上体は、液体窒素で凍結後、総 RNA を抽出し定量 PCR 解析に供した。[結果] 精子遊泳速度などの精子運動性の低下が、投与 7 日目以降から認められた。また、精子先体反応の抑制も投与 7 日目以降からみられた。これらの精子機能への影響は、投与期間とともに増強した。定量 PCR 解析では、CD59 および DAF 遺伝子発現の低下が、投与 1 日目認められた。一方、MCP に関しては減少傾向はあるものの有意な低下は認められなかった。[結論] 以上の成績より、SASP の短期間反復投与では精子運動性および先体反応の抑制に先行して、精巣上体における CD59 および DAF 遺伝子発現の低下が起きることが明らかになった。この CD59 および DAF の発現抑制が、SASP による妊孕性抑制作用の引き金となる可能性が示唆された。