

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 （共通）

## 科学研究費助成事業

## 研究成果報告書



令和 4 年 4 月 2 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K20097

研究課題名（和文）ISPSを用いた精巣内薬剤投与による造精機能障害治療

研究課題名（英文）Treatment of spermatogenesis dysfunction by intratesticular drug administration using ISPS

研究代表者

富永 悠介（Tominaga, Yuusuke）

岡山大学・大学病院・医員

研究者番号：40865169

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：精巣内にISPS（in situ permeation system）により薬剤を直接投与し拡散・浸透させるための各種条件検討を実施し、一定の成果を得た。また、本プロジェクトから派生する形で、精巣被膜外から被膜を通過して精巣実質へ薬剤を到達させるべく、その基盤となる浸透予備実験を比較的組織浸透力が強いとされる溶媒を用いて実施した。当該研究として、様々な正常組織・異常組織において各種薬剤の組織浸透実験を実施し、それぞれの実験において知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果として、精巣組織内へISPSにより直接的に薬剤を注入投与する方法に加えて、精巣被膜外から被膜を通過して精巣実質へ薬剤を到達させる方法も精巣に対するドラッグデリバリーシステムとして有用である可能性が示唆された。今後において、精巣内細胞（精細胞、セルトリ細胞、間質細胞）を治療の対象として精子形成能を改善させるための治療法の開発や、造精機能障害研究における一つの解析基盤としてISPSの有用性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Various conditions were investigated for direct administration of the drug into the testis by ISPS (in situ permeation system) to diffuse and permeate the drug, and some results were obtained. In addition, in a form derived from this project, in order to allow the drug to reach the testicular parenchyma from outside the testis capsule through the capsule, a preliminary permeation experiment was conducted using a solvent that is said to have relatively strong tissue penetrating power. As the research, we conducted tissue penetration experiments of various drugs in various normal and abnormal tissues, and obtained findings in each experiment.

研究分野：泌尿器科

キーワード：造精機能障害 男性不妊

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1．研究開始当初の背景

我々の研究室では従来、癌の遺伝子治療( アデノウイルスベクターの癌病巣内局所投与による ) を行っており、その付随実験として、様々な正常組織・癌組織での局所薬剤投与研究を実施してきた。組織内に薬液を直接注入する方法により、薬剤が周辺組織に浸透および拡散していく機序には、「物質の拡散」と「液体の流動」の2つがある。単純に薬液を組織内注射する従来の方法では、薬剤を注入した部位において急激に上昇する局所圧を制御することができず、「薬液の刺入針を伝った外部へのバックフロー」、「意図しない部位への薬液の漏れ」、「不均一な薬液の広がり」といった重大な問題が発生する。我々はこれらを改善し、組織内圧を可及的に一定に保ちつつ、液体を組織内に均一に注入できる ISPS ( in situ permeation system ) を開発した。癌治療のツールとして ISPS を使用する中で、ISPS が生体正常組織での薬剤の注入、特に正常精巣組織で有用であることを見出した。今回、我々の開発した ISPS を用いることで、in vivo で生体そのままの状態の精巣組織に研究試薬を投与できることに思い至った。

## 2．研究の目的

男性不妊症に関する問題を根本的に解決するには、生体内において、精巣の精細胞と間質細胞およびセルトリ細胞を治療の対象として、精子形成能を改善することが最も有効な方法であると考えに至った。そこで今回、ISPS を用いた精巣への薬剤直接注入・投与により、造精機能障害を治療することができるかどうか、この「問い」を解明するために本研究課題に取り組んだ。

## 3．研究の方法

各種保存液をラット精巣組織全体に浸透・拡散させることにより、精巣を目的に合わせて最適の状態で保存するための ISPS 使用方法を検討した。当該保存液の種類、使用量、温度等について、それぞれの実験系で適宜、効果的な条件を解析した。ラットおよびマウス精巣（正常および疾患モデル精巣）内に様々な治療候補医薬を ISPS により直接注入・投与することを前提とした研究を実施した。研究の手法として、精巣組織の HE 染色・免疫染色等を行って精子形成の状態を確認し、各種薬剤の造精機能への影響・治療効果を解析することとした。これらのデータを集積して、造精機能障害に対する精巣内薬剤注入療法の基盤を確立する方向性とした。

## 4．研究成果

生体組織への薬剤局所注入治療は、臨床的に腫瘍を含む様々な疾患で実施されている。局所病巣へ比較的高濃度の薬剤を直接注入・投与できる反面、当該薬剤の組織内での拡散・浸透が課題である。また、組織内に薬液を注入する際の圧の上昇により、薬液の不均一な拡散や標的部位以外への漏れなどの問題があり、抜本的な改善が必要である。我々は本研究課題で、組織内圧を可及的に一定に保ちつつ液体を均一に注入できる ISPS 薬剤浸透技術を用いて研究を実施した。本研究では、当該薬剤浸透システムを用いて精巣内における造精機能障害の直接治療および造精機能障害研究を行うための基盤を確立するべく研究を実施した。精巣内に ISPS により薬剤を直接投与し拡散・浸透させるための各種条件検討を実施し、一定の成果を得た。また、本プロジェクトから派生する形で、精巣被膜外から被膜を通過して精巣実質へ薬剤を到達させるべく、その基盤となる浸透予備実験を比較的組織浸透力が強いとされる溶媒を用いて実施した。当該研究として、様々な正常組織・異常組織において各種薬剤の組織浸透実験を実施し、それぞれの実験

において知見を得た。結果として、精巣組織内へ ISPS により直接的に薬剤を注入投与する方法に加えて、精巣被膜外から被膜を通過して精巣実質へ薬剤を到達させる方法も精巣に対するドラッグデリバリーシステムとして有用である可能性が示唆された。これらの新しい実験手法を用いて造精機能障害にアプローチすることにより、引き続き精子形成機序そのものを解明するための研究を推進したい。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|