

引用元 URL	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35619159/		
学術雑誌	Biomaterials Research	掲載年	2022
研究施設	錦州医科大学、上海交通大学、海軍軍医大学	研究国	中国
題名	The hydrogen storage nanomaterial MgH <sub>2</sub> improves irradiation-induced male fertility impairment by suppressing oxidative stress		

### 1分で読める研究のポイント

## MgH<sub>2</sub>(水素化マグネシウム)は精子の質や生殖機能を保護する

- 放射線照射後の MgH<sub>2</sub> 食餌マウスの精巣組織や精子の質、ホルモン分泌を評価した。
- MgH<sub>2</sub> は精巣構造を顕著に保護し、精子の質を改善し（密度増加、運動性向上、奇形率減少）、放射線による「遺伝毒性」と「テストステロンの減少」も軽減した。
- メカニズムとして、MgH<sub>2</sub> はヒドロキシルラジカルを除去してアポトーシス、炎症、細胞周期停止を抑制し、精巣組織での精子形成（発達3段階）を保護することが分かった。
- マウスと細胞において、MgH<sub>2</sub> は安全で無毒であることも確認した。

### Abstract (原文と翻訳)

**Objective:** This study aimed to reveal the protective effect of hydrogen storage nanomaterial MgH<sub>2</sub> on radiation-induced male fertility impairment.

【目的】放射線による男性不妊障害に対する MgH<sub>2</sub> の保護効果を明らかにすることを目的とした。

**Methods:** The characterization of MgH<sub>2</sub> were analyzed by scanning electron microscopy (SEM) and particle size analyzer. The safety of MgH<sub>2</sub> were evaluated in vivo and in vitro. The radioprotective effect of MgH<sub>2</sub> on the reproductive system were analyzed in mice, including sperm quality, genetic effect, spermatogenesis, and hormone secretion. ESR, flow cytometry and western blotting assay were used to reveal the underlying mechanisms.

【方法】MgH<sub>2</sub> の特性は走査型電子顕微鏡 (SEM) と粒子径分析装置によって解析した。MgH<sub>2</sub> の安全性は in vivo と in vitro で評価した。生殖系に対する MgH<sub>2</sub> の放射線防護効果は、マウスにおいて精子の質、遺伝的影響、精子形成、ホルモン分泌を含む観点から分析された。ESR、フローサイトメトリー、ウェスタンブロッティング法を用いて基礎的なメカニズムを明らかにした。

**Results:** MgH<sub>2</sub> had an irregular spherical morphology and a particle size of approximately 463.2 nm, and the content of Mg reached 71.46%. MgH<sub>2</sub> was safe and nontoxic in mice and cells. After irradiation, MgH<sub>2</sub> treatment significantly protected testicular structure, increased sperm density, improved sperm motility, reduced deformity rates, and reduced the genetic toxicity. Particularly, the sperm motility were consistent with those in MH mice and human semen samples. Furthermore, MgH<sub>2</sub> treatment could maintain hormone secretion and testicular spermatogenesis, especially the generation of Sertoli cells, spermatogonia and round sperm cells. In vitro, MgH<sub>2</sub> eliminated the [·OH], suppressed the irradiation-induced increase in ROS production, and effectively alleviated the increase in MDA contents. Moreover, MgH<sub>2</sub> significantly ameliorated apoptosis in testes and cells and reversed the G2/M phase cell cycle arrest induced by irradiation. In addition, MgH<sub>2</sub> inhibited the activation of radiation-induced inflammation and pyroptosis.

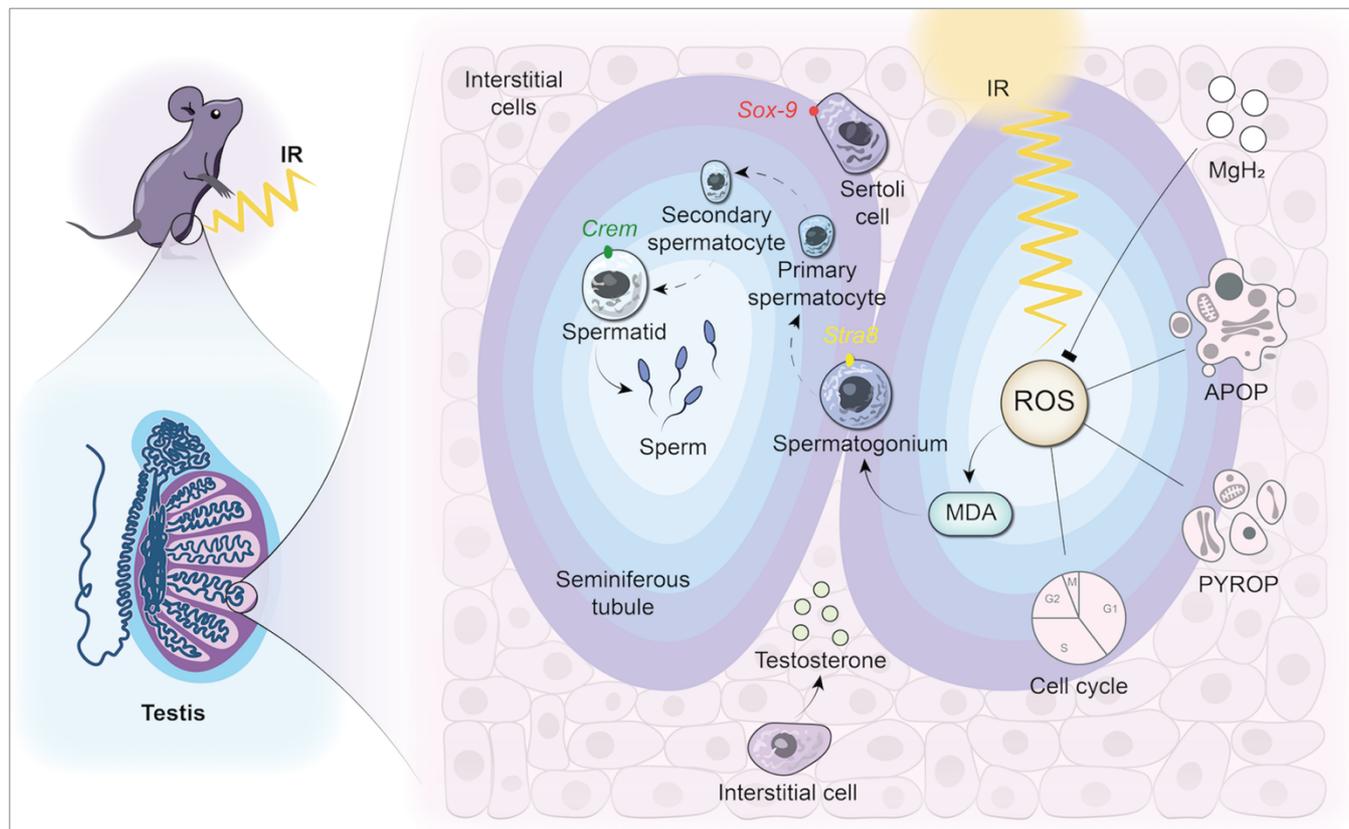
【結果】MgH<sub>2</sub> は不規則な球状の形態を持ち、粒子径は約 463.2nm、Mg 含有量は 71.46%に達した。MgH<sub>2</sub> はマウスと細胞において安全で無毒であることが確認された。放射線照射後、MgH<sub>2</sub> 治療は精巣構造を顕著に保護し、精子密度を増加させ、精子運動性を改善し、奇形率を減少させ、遺伝毒性を軽減した。特に精子運動性は MH マウスとヒト精液サンプルで一致した。さらに、MgH<sub>2</sub> はホルモン分泌と精巣の精子形成を維持し、特にセルトリ細胞、精祖細胞、円形精子細胞の生成をサポートした。in vitro で MgH<sub>2</sub> は [·OH] を除去し、放射線が誘発する ROS 生成増加を抑制し、MDA 含有量の増加を効果的に軽減した。さらに、精巣と細胞でのアポトーシスを著しく改善し、放射線照射によって誘発される G2/M 期の細胞周期停止を逆転させ、放射線誘発性の炎症とパイロトーシスの活性化を抑制した。

**Conclusion:** MgH<sub>2</sub> improved irradiation-induced male fertility impairment by eliminating hydroxyl free radicals. Mice fertility and function were evaluated with or without MgH<sub>2</sub> treatment after 5 Gy irradiation. MgH<sub>2</sub> had the ability of hydroxyl radicals scavenging and MDA suppressing in testicular tissue induced by irradiation. Further, MgH<sub>2</sub> could participate in spermatogenesis and protect sperm development in three stages: the generation of Sertoli cells (Sox-9+), spermatogonia (Stra8+) and round sperm cells (Crem+). Moreover, MgH<sub>2</sub> alleviated the decrease of testosterone secreted by interstitial cells after irradiation. In addition, MgH<sub>2</sub> suppressed apoptosis, pyroptosis and inflammatory response and alleviated cell cycle arrest by mediating IR-induced ROS.

【結論】MgH<sub>2</sub> はヒドロキシルラジカルを除去することにより、放射線誘発性の男性不妊障害を改善した。マウスの生殖能力と機能は、5Gy 照射後の MgH<sub>2</sub> 処理の有無で評価した。MgH<sub>2</sub> は、放射線照射が誘発した精巣組織のヒドロキシルラジカルの除去と MDA の抑制能力を有していた。さらに MgH<sub>2</sub> は精子形成に関与し、3 段階、すなわちセルトリ細胞 (Sox-9+)、精祖細胞 (Stra8+)、円形精子細胞 (Crem+) の発達を保護した。さらに、MgH<sub>2</sub> は、放射線照射後に間質細胞によって分泌されるテストステロンの減少を緩和した。加えて、MgH<sub>2</sub> はアポトーシス、パイロトーシス、炎症反応を抑制し、IR 誘発性 ROS を介して細胞周期停止を緩和した。

**Keywords:** Hydroxyl radical ヒドロキシルラジカル; Irradiation damage 放射線障害; Male infertility 男性不妊; Nanomaterial ナノ材料; ROS.

**Conflict of interest statement:** The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper. 【利益相反】なし



英語	日本語	説明
MgH2	ナノ粒子状水素化マグネシウム	ナノ粒子状の水素吸蔵合金（水素化マグネシウム）。水と反応させることで簡単に水素を取り出せる。抗炎症効果と抗酸化効果を持つ。
scanning electron microscopy (SEM)	走査型電子顕微鏡	高解像度で表面の微細構造を観察できる電子顕微鏡の一種。精子や精巣組織の微細構造の観察と、放射線による損傷の評価に用いられた。
particle size analyzer	粒子径分析装置	微粒子のサイズを測定する装置。
ESR	電子スピン共鳴法	フリーラジカルや金属イオンの周りにおける電子の磁気的性質を調べる技術。精巣組織の酸化ストレス状態、精子損傷の程度を測定した。
flow cytometry	フローサイトメトリー	細胞の物理的・化学的特性を分析する技術。精子の質を評価する。
western blotting assay	ウェスタンブロットティング法	特定のタンパク質を検出するための実験手法。放射線による精巣内の特定タンパク質の変化を分析。
male fertility impairment	男性不妊障害	男性の生殖能力の低下や損傷。放射線や酸化ストレスが原因で精子の質や数量が低下する。
Sertoli cells (Sox-9+)	セルトリ細胞	精巣内で精子形成を支える細胞。
spermatogonia (Stra8+)	精祖細胞	精子を形成する前段階の細胞。
round sperm cells (Crem+)	円形精子細胞	精子の初期段階で、円形の形状を持つ細胞。
testosterone	テストステロン	精子生成と性功能を維持する男性ホルモン。放射線による損傷で分泌が低下する。
interstitial cells	間質細胞	精巣内でテストステロンを分泌する細胞。
G2/M phase cell cycle	G2/M 期細胞周期	細胞分裂の一部で、DNA が複製された後の段階。精子を作る細胞が放射線でこの段階で停止し、精子形成が阻害される。
cell cycle arrest	細胞周期停止	細胞の分裂が一時的または永久的に停止する現象。精子形成細胞が停止し、精子数が減少することで男性不妊を引き起こす。
apoptosis	アポトーシス	精巣細胞の計画的な死であり、過度に進行すると精子形成が減少し不妊の原因となる。
pyroptosis	パイロトーシス	炎症反応に伴う細胞死・細胞溶解の一種。
hydroxyl free radicals [ $\cdot$ OH]	ヒドロキシルラジカル	細胞毒性をもつ活性酸素の一種で強力な酸化剤。精子や精巣細胞を損傷し、男性不妊を引き起こす。
ROS	活性酸素種	酸素を含む反応性の高い分子。
MDA	マロンジアルデヒド	脂質過酸化の結果生じる物質で、細胞膜の損傷程度の指標。精子膜のダメージや、精子の質を低下させる酸化ストレスの指標となる。

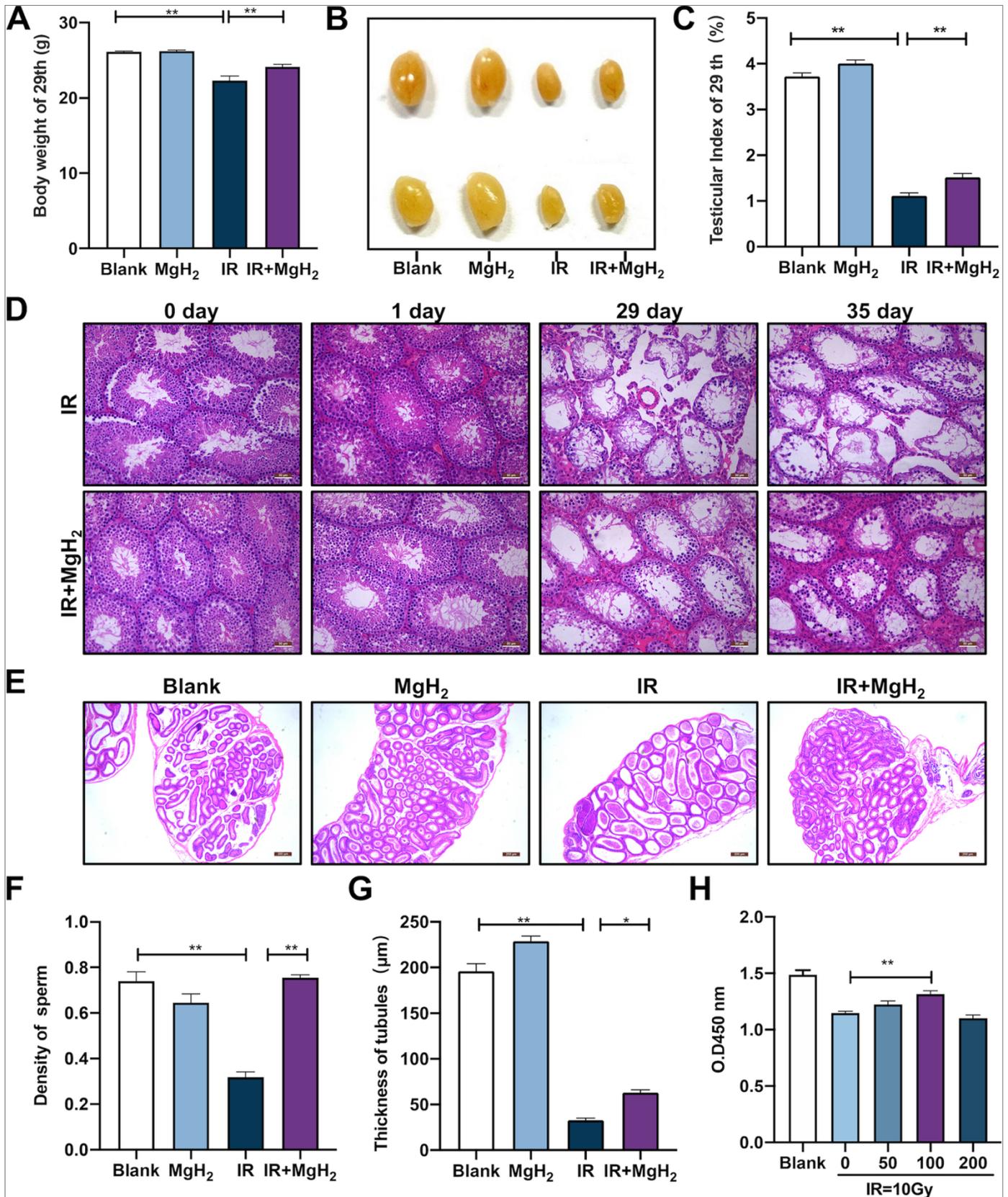
### MgH<sub>2</sub> は放射線照射による生殖系損傷を軽減した

5Gy 全身放射線照射後 29 日目のマウスの体重変化 (A)、精巣の外観 (B)・指数 (C)

5Gy 放射線照射後 0、1、29、35 日目のマウス精巣 H&E 染色 (D)、29 日目の副睾丸 H&E 染色 (E)、各副睾丸小管内の精子密度 (n=30) (F)、35 日目の各精細管の厚さ (n=20) (G)

10Gy 放射線照射後に異なる濃度の MgH<sub>2</sub> にさらされた GC2 細胞の生存率モニター：450nm で測定 (H)

データは平均 ± SEM 表示、\*p < 0.05、\*\*p < 0.01



### MgH2 は放射線による精子運動性と質の低下を改善した

5Gy 全身放射線照射後 29 日目の精子数・運動性評価： マウス副辜丸組織から採取した精子の運動性 by CASA (A)、顕微鏡下で観察したマウスの精子数 (B)、形態的特徴 (D)、奇形率 (C) (n = 200)

IR 処理マウスにおける MgH2 の遺伝的影響評価： 5Gy 全身放射線照射後 21 日間に各胎の生まれた子供数 (E)、死亡数 (F)、F0 世代マウスの精巣染色体 (H)、F1 世代マウスの骨髄染色体の変化 (I)、ヒトの精子運動キャプチャ図 (G)  
データは平均 ± SEM 表示、\*p < 0.05、\*\*p < 0.01

