マウスにおける下垂体除去の影響

I 成熟雄の生殖腺, 副生殖腺, 副腎皮質に及ぼす影響

西田 司一・望月 公子

(東京大学農学部)

Influences of hypophysectomy in mouse

I Effects upon testis, ventral prostate, seminal vesicle and adrenal of adult mouse

SHIICHI NISHIDA and KOSHI MOCHIZUKI

(Faculty of Agriculture, University of Tokyo)

I 緒 言

従来各種動物に於ける下垂体除去の影響の内生生殖腺, 副腎については, 雄に於ては一般に辜丸並びに副腎皮質特に *Zona fasciculata* の萎縮が認められているが, この退縮の程度, 速さにはかなり動物差があるようである。マウスに於ける報告は少く LEBLOND & NELSON ('37), JONES ('49, '50) 等 2, 3 の報告を見るのみであり, 本邦に於ては皆無である。著者等は下垂体-生殖腺-副腎皮質の研究の基礎実験として, マウスに於ける下垂体除去後の生殖腺, 副腎等内分泌腺の経時的变化を追究中であるが, 本報ではこの内成熟雄に関する結果について報告する。

II 材料及方法

使用動物は当研究室で繁殖飼育したbc系マウスで, 2~5ヶ月齢の成熟雄30頭である。下垂体除去動物は20頭で, 除去後40日までの種々の期間に屠殺検査した。対照動物は同腹兄弟10頭を用いた。組織は重量測定後直に固定した。固定薬は主として BOUIN, ZENKER-formol を用い, 染色は Hematoxylin-eosin, 辜丸では HEIDENHAIN'S iron-hematoxylin, 副腎では ZINSSER'S ('51) Ponceau-fuchsin の変法を常用した。

下垂体剔出の成否は Sella の部分の連続切片又はルーペ (×10) で肉眼的に検査し, 少量でも下垂体の残っているものは data から除外した。

III 観 察

1 肉眼的所見

辜丸: 手術後辜丸は腹腔内に上り, 時日の経過とともに陰嚢, 陰茎は去勢雄のものと区別し難くなり, 手術後15日以内に辜丸の触診も困難となる。剖検によると, 辜丸は著しく柔軟となり充実感を失い, この程度は経過日

数とともに顕著となる。白膜はやや強靱となる感がある。色調も変化し手術25日以後のものに於ては黄褐色を帯びる。辜丸重量も第1表に示す如く, 手術後25日以内に対照の約 $\frac{1}{5}$ 以下に減少する。

Table I Table showing the organ weights after hypophysectomy in normal adult male mice

No. of animals	Days after hypophysectomy	Testes (mg)	Adrenal (mg)	Ventral prostate (mg)	Seminal vesicle (mg)
10	Control	117	2.5	10.8	243
5	1...10	82.3	1.2	4.6	34
7	11...20	49.6	1.0	2.7	13.5
4	21...30	20.5	0.9	1.8	6.0
4	31...40	14.3	0.9	(-)	6.25

副腎も肉眼的に褪色, 萎縮, 軟化し, 手術後の経過日数とともに周囲の脂肪組織との区別困難となり, 額帯ルーペによつて漸く識別し得る程度となる。萎縮も著明で感量 1mg のトーションバランスでは一側毎の重量測定が出来なくなる。

副生殖腺も亦萎縮褪色し, 腹前立腺 (Ventral prostate) はその程度甚しく, 肉眼的には周囲の脂肪組織との区別困難で, 日数とともに識別不可能となり, 額帯ルーペによつても識別困難なものがあつた。かかるものでは完全な分離採取は困難で, 切片に於てかなりの脂肪組織が附着しているものがあつた。従つて重量 data はやや精確性を欠くうらみはあるが, 次の組織学的観察結果からも重量 data も変化の要点は示すものと考えられる。精嚢も半透明となるが肉眼的に識別し得る。分泌物は手術後10日頃には認め得なくなる。

2 組織学的所見

辜丸: 精細管は手術後15~20日頃迄に急速にその口径を減じ, 精上皮の層も薄くなるが, その後の減少はやや緩徐となり, 30日以後では減少程度少くほぼ一定して来

る。この管径の減少に伴い管腔も狭くなり、35日以後のものに於ては管腔は殆んど見られなくなる (Fig. 6)。

精子は手術後減少するが、手術後10日頃迄はかなりの数の精子が認められる (Fig. 2)。手術後15日になれば精子は殆んど認められず、稀に少数の精細管内に極く少数の精子が認められるに過ぎなくなり、その染色性も弱くなり (Fig. 3)、20~25 日頃迄に完全に精子は全精細管内から消失する (Figs. 4, 5)。一方 spermatid も精子の減少にはほぼ平行して減少し術後25日頃迄に消失し、又 II-spermatocyte も 25~30日頃迄に殆んど見られなくなる (Fig. 5)。その後は I-spermatocyte と spermatogonia が2~3層の薄い精上皮を構成するようになる。gonia 及び I-cyte には手術40日後に於ても尚分裂像が認められるが、gonia の一部及び cyte の大部分のものに pycnotic な退化像が認められる外一精細管内のこれら精細胞数は著しく減少している。SERTOLI 氏細胞は不規則な形を示しながらも尚少数その存在が認められる。

睪丸間質細胞は円形又は楕円形の核をもち細胞境界の比較的明らかな正常像は下垂体除去後かなり速かに失われ、手術後5日頃すでに変化が認められ、核は不整形で pycnotic なもの、又 karyorrhexis 様のもの等種々の変化を示し、細胞境界も不明瞭となつて、iron hematoxylin に全体として強く黒染するようになり (Fig. 2)、又手術後長期を経たものでは精細管の間隙を黒色に充すように見える (Fig. 4, 5)。

副腎皮質：下垂体除去後5日目に於てすでに軽度ながら変化が認められる。*Z. glomerulosa* に於ては細胞はやや肥大し、*Z. fasciculata* に接した部分の細胞に於て比較的明かである。核の大きさ構造には明らかな変化は認められない。*Z. fasciculata* に於ては細胞はやや萎縮し、細胞質内の Lipoid 含量も減少する。切片に於ける皮質巾もやや減少するがその主因は *fasciculata* の退縮にあるようである (Fig. 8)。以上のような変化は手術後の日数の経過とともに進行し、10日以後に於ては *fasciculata* の所々に cytolysis 或は核に pycnosis 像が認められるが、SELYE (53) がラツテで観察したような “pseudo-tubular” の変化は認められない。ある例に於ては *fasciculata* の血管の著明な拡張が認められ、血管腔内に好塩基性の小顆粒が少数散在するのが認められた。

成熟雄で下垂体を除去したものの X-zone は痕跡的で、遺残細胞は極く少数散在的に認められるのみで、皮髄質間に明らかな結合組織性の膜を有し、成熟正常雄のものに酷似し、同様に遺残細胞の細胞質は Zenker-formol 固定では anilin blue で青染されるが、Ponceau-fuchsin による fuchsin 好染顆粒は認められない。

手術後 15~20 日以上経過したものに於ては皮質内層

細胞は明らかに萎縮し lipoid 含量も極めて少なくなり、hematoxylin-eosin 染色標本では、X-zone 細胞に酷似した外觀を示して来る。しかし Ponceau-fuchsin-anilin blue 染色を行つたものでは、これら細胞の細胞質は *fasciculata* 細胞と同様に青染せられず、xylydine によつて橙赤色に染色せられ、X-zone 細胞とは明らかに染色性を異にする。尚これら細胞の配列状態は索状をなして、血管を伴つた少量の結合組織によつて隔離せられる点から、これら内層の小型細胞は明らかに *fasciculata* 細胞の変化したものであることが認められる (Fig. 9)。同様の変化は軽度ではあるがすでに5~10日に於ても認められる。

以上の観察は下垂体除去の影響は *Z. fasciculata* に於て最も明瞭で、その変化は内層により早く現れることを示す。

腹前立腺：正常成熟動物の上皮細胞は変異はあるが高い円柱状で、細胞質は顆粒状で濃染性であり、核は円形で基底近く偏在し、核より腺腔側の細胞質中に Moore 達の所謂 “light area” も明瞭に認められ、腺腔も大で腺腔内に分泌物が認められ、間質は少量である (Fig. 10)。下垂体除去後5~6日に於てすでに上皮細胞の高さを減じ立方或はやや高い立方状となるが、上皮細胞の高さにはかなりの変異が認められ、light area は殆んど消失し、細胞質はやや淡染性となる。腺腔の広さもやや退縮するが変異も大で、腺腔内に分泌物の認められるものもある。間質はやや増加を示す (Fig. 11)。これらの変化は手術後の時間の経過とともに進行し、10~15日後に於ては、上皮細胞は扁平となり light area は完全に認められなくなる。腺腔も退縮し、間質も増量する。この時期に於ては上皮細胞の細胞質は淡染性となり、核には pycnosis 様の像を示すものも多数認められ、腺腔内に脱落細胞も認められる (Fig. 12)。爾後はほぼこの状態を保つ。

精囊：正常成熟雄に於ては腺腔内によく発達した皺壁が認められ、腺腔は比較的狭い。上皮細胞は高い円柱状細胞で、核は円形乃至楕円形で基底近く偏在し、核と細胞遊離縁との間には細胞質内に分泌顆粒及びこれを囲む所謂 “halo-like area” が明らかに認められ、細胞は好染性を示し、腺腔内に多量の分泌物が認められる (Fig. 13)。手術後5~6日に於て皺壁並びに上皮細胞の高さは退縮するが、腺腔内には分泌物の認められるものもかなり存在する。上皮細胞の高さは正常成熟動物のものに比し約 $\frac{1}{2}$ 近くまで減じるが、分泌顆粒及び halo-like area はまだ認められるものがある (Fig. 14)。術後10~15日以後では上皮細胞の高さは更に減少し、正常の $\frac{1}{2}$ 或はそれ以下になるが、まだ明らかな円柱状を示す。細胞質

はやや淡染性となる。分泌顆粒は稀に認められるものもあるが、その周囲の halo-like area は認められない (Fig. 15)。腺腔内に少量の分泌物の認められるものも少数ながら存在する。手術後40日以上を経て尚上皮細胞はその高さを減じるが、まだ明らかな円柱状を示し、分泌顆粒は極めて稀にはあるが認められる。この時期になれば腺腔内には分泌物は殆んど認められなくなる。手術50日以後では更に上皮の高さを減ずる。

IV. 考 察

マウスに於ける下垂体除去の実験報告は極めて少く、LEBLOND & NELSON ('37), JONES ('49 a, b, '50) が見られるのみで、前者によれば、ラッテに於けるとほぼ同様で辜丸、副腎皮質は atrophy し、副腎に於ては brown degeneration が見られるとのみで詳細な記載がない。後者は未成熟或は去勢マウスに於けるもので、主として X-zone に関する報告である。JONES ('50) によれば、未成熟マウスで下垂体を除去すれば、Z. glomerulosa の肥大を来し、Z. fasciculata の萎縮を来すが、下垂体除去後長時日を経たものに於ては glomerulosa と fasciculata との境界部に分裂像が認められるという。下垂体除去の副生殖腺に対する影響に関しては報告は殆んど見当らない。

ラッテに於ては多くの研究があり (SMITH '30, SMITH & LEONARD '34, CUTULY '36, CROOKE & GILMOUR '38, SMITH '39, DEANE & GREEP '46, CRAFTS '46, LEONARD, PERLMAN & KURZROK '48 その他)、辜丸、副腎の萎縮退化を認めているが、辜丸に関しては、SMITH & LEONARD ('34) は下垂体除去後20日で精細管萎縮し精子は見られなくなるが、gonia 及 I-cyte は長期間分裂能力を保つというが、間質細胞については副生殖腺の変化より間質細胞の退化を推定しているに過ぎない。LEONARD, PERLMAN & KURZROK ('48) によれば下垂体除去後10日では精子も多数存在し正常と大差なく、20日で精子は消失し、精娘細胞も少くなり、24日では精娘細胞も消失し精上皮の萎縮甚しい。以上のラッテに於ける報告と比較すれば著者達の結果は、精子の消失時期はラッテよりもやや遅いことを示している。SMITH ('39) によれば動物の種によつて辜丸の退縮速度に差があるから、著者達の結果は species による差を示すものであろう。尚精細管の部位により変化にかなりの差が見られ、spermatogenesis に wave の存在が考えられる。間細胞は下垂体除去後かなり早期に機能喪失或は低下を思わせる形態的变化を示して来る。下垂体除去による辜丸の変化はマウスの系統或は個体による差が認められる。

本実験に使用したマウスは成熟雄であつて、副腎皮質

の X-zone は消失後のものであり、下垂体除去後も X-zone に関しては正常成熟雄と同様に極く小数の遺残細胞を認めるのみで殆んど認めるべき変化はない。DEANE & GREEP ('46) はラッテに於て下垂体除去後 outer fasciculata 細胞の萎縮を来し皮質全戸の細胞はほぼ同一の大きさになるとし、JONES ('50) はマウスで glomerulosa は却つて肥大することを報告している。著者達の結果も JONES と一致し glomerulosa はやや肥大することを認めた。最も顕著な変化として、fasciculata の萎縮及び lipoid の減少は多くの研究者の認めるところと一致するが、この変化は内戸に於て強い傾向がある。fasciculata 最内戸の細胞は萎縮し X-zone 細胞類似の外観を示すが、Ponceau-fuchsin anilin blue 染色標本に於ける細胞質の染色性及び細胞の配列状態等から X-zone 細胞とは明らかに区別出来る。皮質の初期変化は下垂体除去後4日で認められるという CROOKE & GILMOUR ('38) とほぼ一致し、最大の変化は SMITH ('30), CUTULY ('36) とほぼ一致し30日で認められる。下垂体剔除による副腎皮質の萎縮は細胞の萎縮による (SMITH '30, SHUMACKER & FIROR '34) との説と、細胞の退行変性による (COLLIP '34, CROOKE & GILMOUR '38) との説があるが、著者達の研究に於ては両変化が認められ、皮質の退縮はこれら両変化の協同作用によるものと考えられる。

下垂体除去後の副生殖腺の変化に関する報告は極めて少く、マウスに於ては著者の知る限りでは皆無である。著者達の研究では腹前立腺及び精囊に於ては下垂体除去後5日ですでに変化が認められ、10日後にはその変化は著明となり、腹前立腺に於ては上皮細胞は扁平となり light area も消失し、精囊上皮もその高さは正常の $\frac{1}{2}$ 以下となり halo-like area も消失し分泌顆粒も殆んど消失するが、精囊上皮細胞は未成熟動物の状態までの完全な退縮は見られない。腹前立腺の light area, 精囊の halo-like area は MOORE, PRICE & GALLAGHER ('30), MOORE, HUGHES & GALLAGHER ('30), MOORE ('36), PRICE ('36), MOORE & PRICE ('37, '38) 等の研究によつて、男性ホルモンの鋭敏な indicator となることが知られている。著者達の実験に於ける下垂体除去後の辜丸間細胞の変化と併せ考えれば、副生殖腺の変化は下垂体除去によつて辜丸に退行変性が起り、その結果として副生殖腺の変化を来したものであろうと考えられる。

副生殖腺の退縮特に ventral prostate の変化は甚しく、重量 data はやや精密性を欠くうらみがあるが、上述の顕微鏡変化を併せ考えれば、重量 data も変化の主要を示すものと思われる。

V. 総 括

成熟雄マウスに於て下垂体除去による生殖腺、副腎、副生殖腺の変化を追及し次の結果を得た。

1 辜丸は著しく柔軟となり充実感を失い、色調もやや黄褐色を帯び、重量も25日以内に正常の $\frac{1}{2}$ 以下となる。

2 精細管口径は手術後15~20日頃迄に急速に口径を減ずるが、30日以後は減少はやや緩徐となる。精子は10日頃迄は相当多数が認められ、15日では少数の精細管内に少数の精子が認められるに過ぎず、20~25日迄に完全に消失する。精娘細胞もほぼ平行して25日頃迄に消失し、第二精母細胞も20~25日迄に殆んど消失する。その後は精上皮も薄戸となり精祖細胞と第一精母細胞のみとなるが、40日後にも尚分裂像が見られる。

間細胞は5日頃すでに変化が認められ、pycnosis, karyorrhexis 等の退行性変化、細胞境界不明瞭となり全体が強く黒染して来る。

3 副腎も萎縮褪色、柔軟となる。

4 副腎は手術後5日ですでに皮質に変化が認められる。*Z. fasciculata* 細胞は萎縮し lipoid も減少し、この変化は *fasciculata* 内戸に強い傾向が見られ、これらの変化は日数の経過とともに顕著となり、30日頃最大に達し以後その状態を保つ。*Z. glomerulosa* は却つて肥大するが、変化は軽度である。X-zone 細胞は皮髄境界膜に接して極く少数散在し、正常成熟雄のものと同様酷似し、大きな変化は認められない。髄質にも著明な変化は認められない。

5 副生殖腺も萎縮褪色し、腹前立腺では特に甚しい。

6 副生殖腺にも手術後早期に変化が認められ、10日を過ぎれば腹前立腺上皮細胞は扁平となり light area は完全に消失する。精囊上皮細胞の高さも正常の約 $\frac{1}{2}$ 以下に減じ、halo-like area は消失するが、分泌顆粒は極めて少数ながら認められる。

研究遂行中御指導御鞭達を賜つた思師増井清博士に謹んで御礼申し上げ、種々御忠言を賜つた星冬四郎教授、鈴木善祐助教授に衷心より感謝する。尚本研究は文部省科学研究費によつたものである。(1954. 7. 24. 受付)

文 献

- 1 CROOKE, A. C. & J. R. GILMOUR (1938) : J. Pathol. & Bact., 47; 525-544
- 2 CUTLTY, E. (1936) : Anat. Rec., 66; 119-122
- 3 JONES, I. C. (1949a) : Endocrinol., 44; 427-438
- 4 JONES, I. C. (1949b) : Endocrinol., 45; 514-536
- 5 JONES, I. C. (1950) : Am. J. Anat., 86; 371-403
- 6 LEBLOND, C. P. et W. O. NELSON (1973) : C. R. de

la Soc. de Biol., 124; 9-11

- 7 LEONARD, S. L., P. L. PERLMAN & R. KURZROK (1948) : Endocrinol., 42; 176-180
- 8 MOORE, C. R. (1936) : Anat. Rec., 66; 1-9
- 9 MOORE, C. R., W. HUGHES & T. F. GALLAGHER (1930) : Am. J. Anat., 45; 109-136
- 10 MOORE, C. R., W. HUGHES & T. F. GALLAGHER (1937) : Endocrinol., 21; 313-329
- 11 MOORE, C. R., W. HUGHES & T. F. GALLAGHER (1938) : Anat. Rec., 71; 59-78
- 12 MOORE, C. R., D. PRICE & T. F. GALLAGHER (1930) : Am. J. Anat., 45; 13-71
- 13 PRICE, D. (1936) : Am. J. Anat., 60; 79-127
- 14 SELYE, H. (1953) : Acta. Neuroveg., 6; 212-219
- 15 SHUMACKER, H. B. & W. M. FIROR (1934) : Endocrinol., 18; 676-692
- 16 SMITH, P. E. (1930) : Am. J. Anat., 45; 205-274
- 17 SMITH, P. E. & S. L. LEONARD (1934) : Anat. Rec., 58; 145-174
- 18 SMITH, P. E. (1939) : ALLEN, DANFORTH & DOISY (1939) : Sex and Internal Secretions, 2nd Ed. 931-965 より引用

Résumé

Twenty adult male albino mice were hypophysectomized, and sacrificed at various periods after this operation and ten normal litter mates were used as the controls. Animals used in this study were be-strain mice and they were two to five months old at the operation time. Tissues were weighed and fixed by BOUIN's and ZENKER-formol fluid, and stained with hematoxylin-eosin, HEIDENHAIN's iron hematoxylin (in testis) and modification of ZINSSER's (51) Ponceau-fuchsin method (in adrenal). The results obtained were as follows.

1) Macroscopic observations : As time went by after hypophysectomy, the all organs studied underwent a significant regression in both their size and weight, and faded from their normal color, though testes became brownish yellow. Testes and adrenals became very flabby. The changes in organ weight were summarized in Table 1.

2) Histological observations :

Testis : As the diameters of seminiferous tubules have decreased rapidly by the twentieth day after hypophysectomy, this decreasing rate became very

slow. There were many spermatozoa in tubules until the tenth day or so after operation, but after fifteenth day only few were found in several tubules, and disappeared completely on the twentyfifth day.

Spermatids and II-spermatocytes also disappeared on the twentyfifth day or so after operation, then germinal epithelia became thinner, only spermatogonia and I-spermatocytes were observed in the tubules, but their mitotic figures could be seen even on the fortieth day or so after hypophysectomy. The degenerative changes of interstitial cells, such as pyknosis and karyorrhexis, were observed in the testes on the fifth day after hypophysectomy, and cell boundary became obscure, so the cells were stained black strongly in a mass by Heidenhain's iron hematoxylin.

Adrenal : Even on the fifth day after hypophysectomy the cells of *Zona fasciculata* atrophied and their lipid decreased in amounts, especially in the inner fasciculate zone, and as the days passed these changes became more prominent, and reached to the maximum on about thirtieth day after operation.

The cells of *Zona glomerulosa* were observed to become hypertrophic, but such changes were rather slight. The remnant cells of X-zone were observed seldom and scattered near the cortico-medullary boundary membrane. This structure is very similar to that of the normal adult male. No significant change was observed in the medulla.

Accessory reproductive organs : Though the epithelial cells of ventral prostate and seminal vesicle were typical columnar cells in normal adult controls, in experiments the epithelial cells of ventral prostate became flattened and the "Light area" in their cytoplasm disappeared completely by the tenth day after hypophysectomy. At that period the height of the epithelial cells of seminal vesicle was reduced to less than one-half of normal height and "Halo-like area" disappeared from their cytoplasm, but very few secretion granula were found in the cytoplasm between nucleus and free margin of the cells. These figures were also observed even on the fortieth day after operation.

Explanation of figures

Figures 1-6 are testes fixed in Bouin's fluid, sectioned at 6μ , and stained by Heidenhain's iron hematoxylin.

Figures 7-9 are adrenals fixed in Zenker formol, sectioned at 3μ , and stained by modification of the Zinsser's Ponceau-fuchsin anilin blue method.

Figures 10-12 are ventral prostates and figures 13-15 are seminal vesicles, these glands are fixed in Bouin's fluid, sectioned at 3μ , and stained by Delafield's hematoxylin-eosin.

- Fig. 1. Normal adult mouse testis, for comparison with following figures.
- Fig. 2. Testis of 5 days after hypophysectomy.
- Fig. 3. Testis of 15 days after hypophysectomy.
- Fig. 4. Testis of 20 days after hypophysectomy.
- Fig. 5. Testis of 25 days after hypophysectomy.
- Fig. 6. Testis of 40 days after hypophysectomy.
- Fig. 7. Normal adult male mouse adrenal cortex.
- Fig. 8. Adrenal cortex of 6 days after hypophysetomy.
- Fig. 9. Adrenal cortex of 25 days after hypophysetomy, showing cytolytic figures in *Z. fasciculata*.
- Fig. 10. Nomal adult mouse ventral prostate.
- Fig. 11. Ventral prostate of 6 days after hypophysectomy.
- Fig. 12. Ventral prostate of 25 days after hypophysctomy.
- Fig. 13. Normal adult mouse seminal vesicle.
- Fig. 14. Seminal vesicle of 6 days after hypophysectomy.
- Fig. 15. Seminal vesicle of 38 days after hypophysectomy.

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

Fig. 10

Fig. 11

Fig. 12

Fig. 13

Fig. 14

Fig. 15