環境温度によるカドミウムの精巣破壊作用の修飾について

Effects of Environmental Temperatures on the Cadmium-induced Testicular Injury

自治医科大学衛生学教室

松 井 寛 二・野 見 山 一 生

Kanji Matsui and Kazuo Nomiyama

Department of Environmental Health, Jichi Medical School, Tochigi

Testicular injury is known to be provoked by a single dose of cadmium administered to rats or mice. We have studied the effects of environmental temperatures on cadmium-induced testicular injury. Macroscopic experiments were performed twice. In the first experiment, 18, 4-week-old male rats of the Sprague-Dawley strain were acclimatized to environmental temperatures of 8°, 22° or 32°C for 10 weeks; then they were given a single subcutaneous dose of cadmium chloride at levels of 0, 3, 6 or 12 mg/kg. In the second experiment, 37, 4-week-old male rats were acclimatized to 8°, 22° or 38°C for 4 weeks, after which they were given a single injection of 0, 3, 6, 12 or 24 mg/kg cadmium chloride. The degree of cadmium-induced testicular and epididymal hemorrhage was related to the environmental temperature: the higher the environmental temperature, the more severe the cadmium-induced testicular injury.

I. 緒 言

環境汚染物質の生体におよぼす作用が環境温度により修飾されることが知られるようになってきた。カドミウムについてみると、野見山ら^{1,2)}は環境温度 8°C, 22°C, 37°Cに順化させたマウスに塩化カドミウムを経口あるいは腹腔内投与すると低温環境下で急性毒性が強く発現すること、また、温度順化させたマウスに致死未満量の塩化カドミウムを連続投与すると、低温環境下の累積死亡率が中温あるいは高温環境下よりも高くなると報告している。一方では、カドミウムには精巣破壊作用があることが知られている (Pařizek and Záhof, 1956)。³⁾ そこでこの作用が環境温度によって修飾されるか否かについて検討した。繰り返しおこなった 2 回の実験によりほぼ同様の結果を得ることができたので、精巣の肉眼的観察結果について報告することとした。

II. 材料および方法

1. 実験 1

生後 4 週齢のオスラット (Sprague-Dawley 系統, 日本クレア) 18 匹を体重で層化して 3 群に分け, 8, 22, 32°C に 10 週間順化させた。ラットの実験では, 低温, 高温の温度条件として, 8, 32 または 38°C を用いたが, これらは他の温度実験でよく用いられている条件である。

順化には普通 3 週間必要と考えられている。温度順化したこれらのラットに 0, 3, 6 または 12 mg/kg の塩化カドミウムを 1 回皮下に投与した。使用した動物数は各温度とも 0, 3 mg/kg は各 1 匹ずつ, 6, 12 mg/kg は各 2 匹とした。投与前の平均体重は 8°C が 382 ± 16 g, 22°C が 429 ± 24 g, 32°C が 412 ± 42 g であった。順化期間中に環境温度によって体重に差がみられるようになることがわかる。投与 72 時間後に解剖して, 肉眼的に左右の精巣および精巣上体の出血像を観察した。

2. 実験 2

生後 4 週齢のオスラット (Sprague-Dawley 系統, 日本クレア) 37 匹を, 8, 22, 38°C の環境温度に 4 週間順化させたのち, 0, 3, 6, 12, 24 mg/kg の塩化カドミウムを 1 回皮下に投与した。投与前の平均体重は, 8°C で 268 ± 14 g, 22°C が 295 ± 15 g, 38°C が 225 ± 24 g であった。8°C と 22°C の投与量と動物数は 0, 3 mg が各 2 匹, 6, 12, 24 mg が各 3 匹であり, 38°C のそれは 0, 3, 6, 24 mg が各 2 匹, 12 mg が 3 匹であった。

III. 結 果

1. 実験 1

高温, 中温, 低温のいずれの環境温度条件に順化したラットも屠殺時まで死亡しなかった。精巣および精巣上体の出血性変化は Fig. 1 に示したように, 各環境温度条

件下でも 0 mg では全く 出血はみられなかった。32℃では 3 mg/kg 投与群のラットの精巣はやや赤色をおび、

6, 12 mg/kg 投与群では著しい精巣の出血性変化がみられた。22℃では、6 mg/kg 投与群ではやや赤色をおび、

Fig. 1 Effects of environmental temperatures on cadmium-induced testicular injury (Experiment 1)

Fig. 2 Effects of environmental temperatures on cadmium-induced testicular injury (Experiment 2)

12 mg/kg 投与群では著しい出血がみられた。また 8℃では、3, 6, 12 mg/kg 投与群のいずれにも著しい出血性変化は認められなかった。以上のように、カドミウムによる精巣の出血性変化は、32℃, 22℃, 8℃の順に強く発現していることがわかった。

2. 実験 2

精巣および精巣上体の出血性変化は Fig. 2 に示した通りである。38℃では、12および24 mg/kg 投与群のラットすべてと 8℃の 24 mg/kg 投与群のラットすべてが投与後72時間までに死亡した。これらの個体の精巣および精巣上体頭部は著しく出血していたが、Fig. 2 にはのせていない。38℃では 3, 6 mg/kg の両群のラットの精巣は著しく出血していた。22℃では 3 mg/kg 群の精巣はやや赤色をおびていた。また、6 mg/kg 群 (3例中2例), 12, 24 mg/kg 群の精巣は著しく出血していた。一方、8℃では 3 mg/kg (2例中2例), 6 mg/kg (3例中2例) 群でわずかに出血が認められたにすぎなかった。12 mg/kg 群の3例中1例は強く出血性変化を示していた。また精巣が著しく出血していたラットの精巣上体頭部にも出血性変化が認められていた。これらの結果から、カドミウムの精巣の出血性変化は38℃, 22℃, 8℃の順に強く発現されることがわかった。

IV. 考 案

Parizek and Záhoř (1956)³⁾ が少量のカドミウムを1回投与してマウスとラットの精巣および精巣上体が特異的に障害を受けることを見出してから、数多くの研究が報告されてきている。Pařízek (1960)⁴⁾ はウサギ、モルモット、ゴールデンハムスターでもカドミウムによる精巣破壊がみられることを見出しているが、Chiquoine (1964)⁵⁾ はカエル、ハト、オンドリ、アルマジロ、オポッサムでは起り得ないことを見出し、カドミウムによる精巣破壊は陰嚢をもつ種に共通して発生し、腹式嚢をもつ動物種では発生しないことを示唆している。また、Pařízek (1957)⁶⁾ は塩化亜鉛をカドミウムと同時に投与するとカドミウムの精巣破壊作用が完全に阻止されるが、メタロチオネインの形成によってカドミウムの精巣破壊作用が阻止されるのではないかと考えられている (Nordberg, 1971)⁷⁾。32℃または38℃で飼育したラットは8℃, 22℃のラットと比較し、著しい精巣の出血性変化を示したことはすでにのべたとおりである。32℃または38℃の高温環境条件下のラットは精巣を陰嚢内に突出させ、陰嚢自体の毛細血管も拡張して、熱の放散の効率を高めており、高温環境下のラット精巣の血行動態が高められて

いると考えられる。このようなラットにおいてカドミウム投与による強い精巣破壊作用がみられたことに関心をそそられる。Waites and Setchell (1966)⁸⁾, Setchell and Waites (1970)⁹⁾ は、ラットに塩化カドミウムを皮下投与し、経時的に血行動態を調べたところ、精巣と精巣上体頭部頭端の血流は最初の2時間において上昇し、3時間でもとの状態にもどり、その後急激に低下すること、また、毛細血管透過性が高まり、低酸素状態になり精巣が破壊されると報告している。前川¹⁰⁾, 前川ら^{11,12)} はカドミウム投与後に精巣間質や精巣上体頭部頭端に分布する精巣動脈の末梢血管壁に障害を与え、これによって間質、精細管の変化が連鎖的に誘発されるものと報告している。彼らは精巣温度調節機構とカドミウムの精巣障害の機構との関係について吟味し、カドミウムによる精巣温度上昇は精巣破壊作用の直接の原因とは考えられないと報告している。また、精巣動脈の結紮と精巣や卵巣移植の実験から、カドミウムによる精巣障害は精巣内血管系の血行停滞を直接の原因とするものでないことを示唆している。

本実験の結果から、カドミウムによるラット精巣および精巣上体の出血性変化は、環境温度によって異なっていることがわかった。すなわち、38℃, 32℃の高温条件に順化されたラットで強く発現され、22℃の中温条件、ついで8℃の低温条件下の順に弱いことがわかったが、カドミウムによる精巣破壊作用は精巣に分布する血行動態の変化によって修飾されるとも考えられるが、今後詳細な研究により明らかにされてゆくものと思われる。

V. ま と め

ラット、マウスではカドミウムによる精巣の破壊作用がみられることが知られている。ここでは、カドミウムの精巣破壊作用が環境温度によって修飾されるか否かについて検討した。実験は2回おこない、精巣破壊を肉眼的に観察した結果について報告した。実験1では生後4週齢の18匹のオスラット (Sprague-Dawley 系統) を8℃, 22℃, 32℃の各温度環境下に10週間温度順化したのち、0, 3, 6, または 12 mg/kg の塩化カドミウムを1回皮下投与した。実験2では生後4週齢の37匹のオスラットを8℃, 22℃, 38℃に4週間順化したのち塩化カドミウムを0, 3, 6, 12または24 mg/kg 1回皮下投与した。以上2回の実験結果から、カドミウムによる精巣および精巣上体の出血性変化の程度が環境温度によって異なってくるということがわかった。すなわち、38℃, 32℃の高温でもっとも強く精巣破壊作用が発現し、22℃の中温、つい

で、8℃の低温の順に弱くなることがわかった。

本研究は文部省科学研究費「環境科学特別研究」によって行われた。

文 献

- 1) 野見山一生, 野見山紘子: 環境温度のカドミウム急性毒性に及ぼす影響, 環境保健レポート, **38**, 153-155 (1976).
- 2) 野見山一生, 野見山紘子, 田口徹也: 環境温度のカドミウム慢性毒性に及ぼす影響, 環境保健レポート, **41**, 29-37 (1977).
- 3) Pařizek, J. and Záhoroř, Z.: Effect of Cadmium Salt on the Testicular Tissue, *Nature (Lond)*, **177**, 1036-1037 (1956).
- 4) Pařizek, J.: Sterilization of the Male by Cadmium Salts, *J. Reprod. Fertil.*, **1**, 294-309 (1960).
- 5) Chiquoine, A. D.: Observations on the Early Events of Cadmium Necrosis of the Testis, *Anat. Rec.*, **149**, 23-36 (1964).
- 6) Pařizek, J.: The Destructive Effect of Cadmium Ion on Testicular Tissue and Its Prevention by Zinc, *J. Endocrin.*, **15**, 56-63 (1957).
- 7) Nordberg, G. F.: Effects of Acute and Chronic Cadmium Exposure on the Testicles of Mice, *Environ. Physiol.*, **1**, 171-187 (1971).
- 8) Waites, G. M. H. and Setchell, B. P.: Changes in Blood Flow and Vascular Permeability of the Testis, Epididymis and Accessory Reproductive Organs of the Rat after the Administration of Cadmium Chloride, *J. Endocrin.*, **34**, 329-342 (1966).
- 9) Setchell, B. P. and Waites, G. M. H.: Changes in the Permeability of the Testicular Capillaries and the "Blood-Testis Barrier" after Injection of Cadmium Chloride in the Rat, *J. Endocrin.*, **47**, 81-86, (1970).
- 10) 前川久太郎: カドミウムの精巣破壊作用, 東京医科大学雑誌, **23**, 413-421 (1965).
- 11) 前川久太郎, 恒成靖生, 山村百合子: カドミウム投与による精巣内温度の変化, 動物学雑誌, **74**, 170-173 (1965).
- 12) 前川久太郎, 恒成靖生, 西野栄一: カドミウムの精巣破壊作用に対する血管拡張物質と血液凝固阻止物質の効果, 動物学雑誌, **76**, 27-34 (1967).

(受付 1978年12月14日)