雄性機能と Estrogen の関係

VII. Estrogen の造精機能におよぼす直接の抑制作用

2. 下垂体剔出ラットに対する estradiol および testosterone 投与の影響

小 笠 晃・杉 浦 邦 紀・横 木 勇 逸

(農林省家畜衛生試験場)

前報において、下垂体を剔出したラットに、androgen 生産および精子形成を維持させ得る量の HCG に対して、estrogen を併用投与することによって、造精機能が明らかに抑制される成績を得た。

その場合一つの疑問点として残されたことは、estrogen が HCG の有する androgen の生産性を抑制したために造精障害が発生したのか、それとも Leydig 細胞のホルモン生産は障害されずに、その分泌した androgen の作用を estrogen が抑制したかもしれない、つまり両ホルモンの拮抗作用によって造精機能が遅滞したとも考えられる。

Estrogen と androgen の antagonism については^{1,2)}、かなり古くから研究が進められて来た。

雌雄動物の副性器すなわち精囊、前立腺、凝固腺、精管、雄性子宮や尿道に対する両ホルモンの相互作用の影響が組織学的に検討されており、また、androgen は陰垢の角化を抑制し、發育雄性胎児の雌性化を防ぐこと、さらに、estradiol による下垂体、副腎の増大を testosterone が制止することなど、その報告は多い。

著者は両性ホルモンの antagonism によって造精機能が障害されるか否かを追求するため、下垂体を除去したラットに spermatogenic steroid である testosterone を注射して、一定の造精機能を維持させ、さらにこのラットに estradiol を併用投与して、その影響を観察した。

Relationship between male reproductive function and estrogen. VII. Direct effects of estrogen on the inhibition of spermatogenesis. 2. Effects of testosterone propionate and estradiol benzoate on the spermatogenesis in hypophysectomized rats. OGASA, Akira, Kuninori SUGIURA, Yuitsu YOKOKI (National Institute of Animal Health, Kodaira, Tokyo) *Jap. J. Animal. Reprod.* 13 (1), 1967.

実験材料および方法

使用動物は自家繁殖の Wistar-Imamichi 系ラットの雄性で 60 日令のものを用いた。

投与ホルモンは estradiol benzoate (友田製薬株式会社製、E と略記) および testosterone propionate (帝国臓器製薬株式会社製、T と略記) をゴマ油で希釈し、0.1 ml/宛連日 15 日間、鼠径部から側腹部皮下に注射した。

下垂体剔出、解剖、秤量、組織検査、精子検査は前報の方法に準じた。

実験成績

各臓器重量は一括して Table 1 に示した。

精巢 (Fig. 1)

精巢重量は Fig. 1 に示すように、testosterone の 6.25 $\mu\text{g}/\text{day}$ から 1600 $\mu\text{g}/\text{day}$ まで投与量に応じて徐々に直線的に増加し、1600 $\mu\text{g}/\text{day}$ ではほぼ正常対照群重量に達した。

Estradiol 併用群において E:T が 1:2.5 の割合のものでは、testosterone による精巢重量の増加が抑制されたが、E:T が 1:10 の割合で投与したものは、testosterone 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ に estradiol 160 $\mu\text{g}/\text{day}$ を併用した群にのみ精巢重量増加に若干の抑制がみられたが、その他の群ではほとんど抑制作用はみられなかった。

精巢上体 (Table 1)

精巢上体の重量も testosterone 投与量の増加とともに徐々に増加し、testosterone 100 $\mu\text{g}/\text{day}$ で術日対照重量に達し、200 $\mu\text{g}/\text{day}$ で正常対照群に達した。また、800 $\mu\text{g}/\text{day}$ 以上投与では正常対照重量を上廻り、plateau に達した感がある。estradiol 併用投与群の精

Table 1. Effects of testosterone and estradiol on development of reproductive organs in hypophysectomized 60-day old rats

Ed.	T.	E : T	No. of rats	Body weight g	Testes mg	Epid. mg	Def. duct mg	Gl. duc. def. mg	Sem. ves. mg	Prostate		Gl. bulbo. mg	Prep. gl. mg	Penis mg	Adrenal mg	Hyp. mg
										ven. mg	dur. mg					
0	3.125				550.3	170.0	452	7.0	44.3	17.0	209	6.3	34.5	116.6	9.1	
0	6.25		6	149.7	±107.5	±30.4	±5.9	±1.2	±15.0	±6.5	±10.9	±2.4	±7.5	±17.6	±2.8	
0	12.5		6	154.2	783.4	278.5	63.7	15.8	123.1	70.6	62.3	13.1	57.1	178.1	15.1	
0	25.0		6	173.8	±195.1	±28.6	±15.4	±4.6	±36.6	±24.5	±24.7	±4.7	±11.5	±27.0	±2.8	
0	50.0		6	173.8	955.6	358.7	86.2	26.1	211.2	98.1	86.8	21.5	60.8	183.5	12.7	
0	100.0		6	170.7	±146.4	±13.0	±6.7	±3.1	±90.7	±31.2	±15.8	±2.9	±11.9	±13.5	±2.8	
0	200.0		6	169.8	1059.5	452.8	103.8	28.3	454.9	153.2	121.0	27.8	58.4	208.3	12.2	
0	400.0		6	170.7	±344.2	±80.0	±16.7	±4.4	±102.7	±50.8	±31.8	±7.4	±13.2	±32.3	±2.5	
0	800.0		6	179.0	1318.2	480.3	119.9	32.0	700.5	215.9	171.7	34.7	71.7	230.4	12.1	
0	1600.0		6	179.0	±258.6	±65.0	±17.8	±7.1	±281.8	±67.1	±60.4	±7.7	±17.8	±32.0	±4.0	
0	3.125	1:2.5	7	144.5	1658.1	584.0	128.0	47.8	1237.1	344.3	266.4	43.9	78.3	274.1	18.1	
0	6.25	1:5	7	146.3	±87.1	±32.2	±15.5	±7.7	±251.1	±53.3	±54.3	±6.3	±28.5	±25.8	±4.1	
0	12.5	1:10	7	147.2	1772.5	532.2	133.2	44.8	1211.6	370.5	272.1	50.9	104.7	276.3	16.3	
0	25.0		7	156.9	±142.2	±36.7	±15.4	±4.3	±178.8	±17.3	±26.1	±7.3	±16.0	±31.2	±3.6	
0	50.0		7	175.4	2050.5	750.7	156.8	55.7	1505.3	452.3	322.3	61.8	121.2	275.9	17.7	
0	100.0		7	175.4	±132.6	±74.0	±11.6	±3.9	±207.7	±65.2	±45.1	±7.3	±16.1	±34.1	±4.3	
0	200.0		7	195.6	2277.2	716.0	166.3	61.5	2035.0	473.2	298.5	51.3	131.3	258.0	13.5	
0	400.0		7	195.6	±45.1	±43.0	±16.5	±2.6	±315.5	±62.6	±42.2	±11.2	±19.9	±29.6	±3.4	
160.0	400.0	1:2.5	7	144.5	1119.6	577.1	119.7	34.8	546.9	145.6	158.6	35.3	83.5	227.4	15.3	
20.0	50.0		8	146.3	±253.3	±102.2	±13.0	±3.3	±300.4	±50.3	±43.3	±8.1	±13.0	±29.6	±3.7	
5.0	12.5		7	147.2	719.4	428.1	92.0	26.6	414.0	124.8	109.3	27.1	53.5	195.6	9.5	
2.5	6.25		8	141.3	±249.8	±87.4	±11.5	±3.3	±162.8	±53.9	±23.7	±11.8	±17.2	±28.8	±2.5	
80.0	400.0	1:5	8	171.1	418.7	198.4	53.6	9.2	56.8	20.7	23.3	8.4	38.0	115.6	10.3	
10.0	50.0		7	154.1	±160.7	±50.7	±8.5	±2.0	±13.9	±10.0	±13.0	±3.3	±7.8	±33.1	±1.9	
40.0	400.0	1:10	6	141.8	442.9	155.3	44.9	8.1	46.8	20.4	21.9	6.5	32.8	118.3	10.7	
5.0	50.0		7	155.5	±72.3	±46.0	±5.5	±2.6	±26.7	±12.3	±10.5	±3.5	±5.3	±28.1	±3.9	
1.25	12.5		4	154.6	1699.0	699.6	134.6	39.9	1121.3	288.3	151.1	37.7	76.9	250.1	14.4	
					±504.2	±142.1	±16.8	±6.3	±306.3	±96.5	±43.2	±4.8	±8.9	±33.3	±2.6	
					959.7	471.0	101.8	31.4	536.0	171.0	124.6	25.6	52.9	197.9	7.8	
					±132.0	±56.9	±13.8	±8.7	±130.0	±41.1	±29.6	±4.0	±13.8	±22.9	±1.2	
					1330.3	604.8	133.0	35.5	983.8	203.3	206.7	39.3	84.2	220.0	74.8	
					±405.1	±145.1	±16.6	±5.1	±23.0	±55.7	±19.0	±2.8	±17.4	±24.7	±3.2	
					941.8	451.7	105.3	32.0	516.8	153.9	127.7	29.1	52.1	139.6	10.3	
					±242.8	±71.5	±11.9	±5.6	±143.0	±24.8	±22.6	±5.6	±6.3	±17.0	±1.9	
					744.5	251.8	62.5	14.0	95.5	36.6	42.3	11.5	54.0	149.0	11.0	
					±73.6	±35.3	±7.8	±1.9	±24.3	±10.7	±3.4	±1.9	±6.8	±4.3	±1.0	
Hypox. Control				8	173.2	±33.7	±18.1	±8.2	±8.5	±80.8	±25.6	±37.5	±9.7	±46.8	±16.1	±1.1
Normal 60 days				10	208.5	±147.0	±18.9	±8.1	±3.3	±18.3	±6.3	±9.2	±4.2	±15.1	±19.2	±1.4
Normal 76 days				6	203.3	2188.6	460.3	106.7	20.8	374.0	159.1	102.4	26.4	87.4	185.8	43.0
						±225.6	±86.0	±17.5	±7.5	±98.1	±51.6	±24.4	±5.1	±18.3	±34.4	±4.7
						2334.2	580.4	133.1	31.2	677.0	292.0	153.7	39.5	99.4	216.5	33.6
						±241.5	±54.5	±13.4	±6.3	±75.5	±31.0	±36.8	±6.7	±8.2	±27.7	±9.5

Fig. 1. Weight of testes.

巢上体重量は、いずれも testosterone 単独投与群の精巢上体重量の変化の範囲内で、抑制作用はみられなかった。

精巢上体尾部における精子の状態 (Table 2)

精巢上体尾部における精子の出現は、testosterone 50 $\mu\text{g/day}$ 投与で全例に精子を認めた。

さらに少量投与群においても僅少の精子が認められることは、比較的少量の androgen で精細胞の発育分化が

誘起されることを示している。しかし精子運動性の発現は 100 $\mu\text{g/day}$ 投与で全例に認められた。

Estradiol 併用投与群では、E : T が 1 : 2.5 の割合のものに精子の出現率が低い傾向を示したが、1 : 5, 1 : 10 などの testosterone の多い群では、estrogen の存在において多数の精子が認められた。しかし精子の運動性は乏しかった。

精囊 (Fig. 2)

Fig. 2. Weight of seminal vesicles and coagulating glands.

Table 2. Effects of testosterone and estradiol on spermatogenesis of hypophysectomized 60-day old rats

Daily dose		Sperm appearance				Sperm motility			
		##	++	+	-	##	++	+	-
Hypox. control					9/9				9/9
Normal 60 days		8/10				7/10	3/10		
Normal 76 days		6/6				4/6	2/6		
Testosterone μg	6.25			2/6	4/6				6/6
	12.5			3/6	3/6				6/6
	25			5/6	1/6			2/6	4/6
	50		7/9	2/9			1/9	4/9	4/9
	100	4/6	2/6				2/6	4/6	
	200	5/6	1/6				3/6	2/6	1/6
	400	6/6				2/6	2/6	2/6	
	800	6/6				1/6	2/6	2/6	1/6
	1600	4/4				4/4			
Estradiol + Testosterone μg	160 E + 400 T	3/7	3/7	1/7			1/7	2/7	4/7
	80 + 400	4/8	3/8	1/8			3/8	4/8	1/8
	40 + 400	4/6	2/6				2/6	4/6	
	20 + 50		1/7	1/7	5/7		1/7	1/7	5/7
	10 + 50		5/7	2/7			3/7	4/7	
	5 + 50			5/7	2/7		1/7	4/7	2/7
	5 + 12.5		1/7	1/7	5/7				7/7
	1.25 + 12.5			3/4	1/4				4/4
	2.5 + 6.25				6/6				6/6

Fig. 3 a. Weight of ventral prostates.

精囊重量は testosterone 25 $\mu\text{g}/\text{day}$ 投与から、かなりの勾配で増量し、100 $\mu\text{g}/\text{day}$ 投与で正常対照重量に達した。estradiol 併用群では、testosterone 量が 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ の場合を除き、testosterone の精囊重量増加作用は抑制されなかった。

前立腺腹葉および背葉 (Fig. 3)

Testosterone の投与によって腹葉の方が、背葉よりも重量増加が著しく、1600 $\mu\text{g}/\text{day}$ 投与においても、さらに増量の傾向にあるが、背葉重量は testosterone 200

Fig. 3 b. Weight of dorsal prostates.

$\mu\text{g}/\text{day}$ 投与群から、重量増加は極めて軽微であり、あるいは 200~400 $\mu\text{g}/\text{day}$ が plateau 値とも考えられる。

腹葉重量は testosterone 200 $\mu\text{g}/\text{day}$ 投与で、正常対照群を超過し、背葉重量は 100 $\mu\text{g}/\text{day}$ 投与で正常対照群を上回る重量増加が認められた。

Estradiol 併用群においては精囊と同様少量投与群では、重量増加の抑制はみられなかったが、testosterone

400 $\mu\text{g/day}$ に estradiol を併用したときには重量増加が抑制された。

精管 (Table 1)

精管重量は testosterone 400 $\mu\text{g/day}$ 投与で、正常対照群重量 (133.1 $\pm$ 13.4 mg) に達した (133.2 $\pm$ 15.4 mg)。E : T が 1 : 2.5 の併用群は、testosterone 単独投与群の精管重量の下限を示し、estradiol による明瞭な抑制作用はみられなかった。

精管腺 (Table 1)

精管腺重量は testosterone 25 $\mu\text{g/day}$ の少量投与で術日対照重量 (20.8 $\pm$ 7.5 mg) に達した (26.1 $\pm$ 9.1 mg), 200 $\mu\text{g/day}$ 投与では正常対照群 (39.2 $\pm$ 6.3 mg) を超過し (47.8 $\pm$ 7.7 mg), さらに 1600 $\mu\text{g/day}$ 投与でも増加の傾向を示した。estradiol を多量に併用投与した群においては、重量増加が若干抑制された。

尿道球腺 (Table 1)

尿道球腺重量は testosterone 200 $\mu\text{g/day}$ 投与で正常対照 (39.5 $\pm$ 6.7 mg) をはるかに上廻り (49.3 $\pm$ 6.9 mg), 800~1600 $\mu\text{g/day}$ あたりが plateau 値と考えられる。

Estradiol 併用投与群では精管腺と同様の傾向を示した。

包皮腺 (Table 1)

包皮腺重量は testosterone 400 $\mu\text{g/day}$ 投与で、正常対照群 (99.4 $\pm$ 8.2 mg) を若干上廻った (104.7 $\pm$ 16.0)。Estradiol を併用投与しても testosterone による包皮腺の重量増加は抑制できなかった。

陰茎 (Table 1)

陰茎重量は testosterone の投与で他の副性器にみられるような著明な増量は認められなかったが、50 $\mu\text{g/day}$ で正常対照重量 (216.5 $\pm$ 27.7 mg) に近づき (208.3 $\pm$ 32.3 mg), 200 $\mu\text{g/day}$ で plateau に達した。

Estradiol 併用群では多量投与群を除いて明瞭な抑制作用はみられなかった。

副腎 (Table 1)

副腎重量は testosterone の多量投与において軽度の増量を示す傾向がみられた。estradiol 併用投与群では著変を示さなかった。

考 察

Estrogen の androgen に対する拮抗作用については、多くの報告がみられるが、研究者により供試動物や検査材料、あるいは投与ホルモンが異なるので、その成績も区々である。すなわち estrogen の 1 μg は testosterone

4.7~33 μg の現わす反応を inhibit するといふかなりの巾が示されている³⁾。しかし今回著者が実施した雄ラットについての実験成績では、testosterone の副性器重量増加作用を抑制するには相当量の estradiol を投与しないかぎり困難であり、とくに testosterone の精巢上体、精管、包皮腺に対する重量増加作用は、estradiol の併用投与を行なってもほとんど抑制できなかった。estradiol と testosterone の投与比率が同じであっても、estradiol の投与実量が少ない場合には、両者併用群と testosterone 単独投与群の間に明らかな差は認められなかった。しかしそれぞれの副性腺の組織学的変化および機能や分泌液の組成にはなんらかの影響があるものと考えられる^{3,4)}。

造精機能については、estradiol の併用投与で精巢重量の増加がおさえられ、萎縮の傾向を示したが、精子の出現は testosterone の少量併用群においても僅かに認められるので、SIMPSON ら⁴⁾が述べているように、精子形成を誘起させるに要する androgen 量は微量であると考えられる。また精子の生産量を無視すれば、拮抗物質である estrogen が存在しても、androgen が分泌されていれば、低度の精子形成は起こるものといえる。しかしその場合の造精機能は正常ではない、すなわち精巢の組織所見においても、精細管は萎縮の傾向を示し、僅少の精子は散在してみられるが、多くは精娘細胞の段階まで進行して剝離変性し、精細胞は乏しい。中には精母細胞の過程で発育が停止しているものもみられた。したがって estradiol は投与した spermatogenic steroid の作用を抑制し、造精機能を低下させることは確実と思われる。

一方、低単位投与群で精子生産量が少ない場合には、精子は運動性を欠いているものが多いので、精子運動における伝達性のエネルギーである ATP-ase やコハク酸脱水素酵素系統の異常が誘発されたのかもしれない。勿論精路における分泌液に異常が起きて運動性に影響を与える可能性も考慮すべきであろう。

つぎに上述した estradiol と testosterone の関係および前報の estradiol と HCG の関係を合せ考えてみると、HCG 1/2 IU/day 投与した場合の副性器重量は、testosterone 25 μg ~50 $\mu\text{g/day}$ の投与量に匹敵するが、estradiol を併用すると HCG 投与群の方の重量増加が明らかに抑制されたにもかかわらず、testosterone 投与群では estradiol によって著明な影響を受けないということは、E と T の拮抗作用よりも HCG による androgen 生産が estradiol により著しく抑制され、そ

のために副性器重量の増加がみられなかったと解釈される。

一方、精巣重量については、HCG 1/2 IU/day 投与した時の精巣重量と testosterone 400 μ g/day 投与したときの重量が、ほぼ一致していた。したがって testosterone は副性器重量の増加作用に比較して、垂別動物の精巣重量を増加させる作用は弱いといえる⁶⁾。しかるに、HCG は副性器重量からみた androgen 生産は少ないけれども、精巣重量増加作用はかなり強力なものであると考えられる。

造精機能の面から考察すると、HCG では 1/2 IU/day 投与で全例に精子の出現を認めた。また testosterone では 50 μ g/day 投与で全例に精子生産を認めた。したがって androgen 生産量からみて HCG 1/2 IU/day 投与は、testosterone 25~50 μ g/day 投与に相当する。しかし HCG 1/2 IU/day 投与と estradiol 2.5 μ g/day を併用投与すると、精子形成が完全に停止するが、testosterone 50 μ g/day 投与と estradiol 20 μ g/day の併用投与では 7 頭中 2 頭に精子の出現があり、estradiol 10 μ g/day の併用では全例に精子が認められた。

前報ならびに本成績から estradiol は下垂体の GTH 分泌を抑制する作用のみならず、造精機能を直接抑制する作用をも有しており、この直接作用の主体は androgen に対する拮抗作用も無視できないが、それよりも estradiol が Leydig 細胞の androgen 生産分泌を抑制し、そのために造精機能が障害されるものと考ええる。なお、微量の androgen が分泌されたとしても、その作用は estradiol により抑えられることは前述の成績から首肯されよう。

結 論

下垂体別出ラットに testosterone と estradiol を投与し、estradiol が造精機能に直接影響をおよぼすか否かを検討し、つぎのような結果をえた。

1. Testosterone による副性器重量増加作用は、E : T が 1 : 2.5 の比率で estradiol を併用投与しても、estradiol の注射量が少ないものでは影響されなかった。とくに精巣上体、精管、包皮腺では重量増加が抑制されなかった。その他の副性器では estradiol 多量投与群において軽度の抑制がみられた。

2. 精巣重量は estradiol を併用することによって重量増加が抑制された。しかし精巣上体尾部における精子の濃度は低いけれども、精子の出現するものが多かったが、精子の運動性は乏しかった。

したがって estradiol は testosterone の造精作用に拮抗するが、その程度は顕著ではない。

終りにあたり、ご指導、ご助言をいただいた日本獣医畜産大学の星修三博士、今道友則博士に感謝いたします。

(1967. 3. 25 受付)

文 献

- 1) LERNER, L.J.: Recent Prog. Hormone Res. **20**, 476, 1964. 2) EMMENS, C.W. & A.S. PERKES: Vitamines and Hormones. **5**, 233, 1952. 3) 小笠(晃)・杉浦(邦)・飯塚(三)・横木(勇): 本誌 **12**, 33, 1966. 4) SIMPSON, N.E., C.H. LI & H.M. EVANS: *Endocrinol.* **35**, 96, 1944. 5) CUPPS, T.P. & J.R. BRIGGS: *J. Dairy Sci.* **48**, 1241, 1965. 6) 大滝(恒)・村上(一): 本誌 **9**, 57, 1963.