甲状腺機能と性機能との関係についての実験的研究

I. 甲状腺機能低下と幼若雄ラットの生殖器官の発育について

島 澄 夫

(東京大学農学部家畜生理学研究室)

緒 言

家畜の繁殖障害の問題のなかで、近年、季節による生殖機能の低下の問題が注目されるようになった。とくに、夏季の高温時に、しばしばこうした障害が見られ、Summer Sterility と呼ばれている。山羊、牛などのとくに雄において、大きな問題となつていゝが、この原因としては、夏季高気温による、甲状腺機能障害に基づく、性機能の障害と推定されている^{1,2)}。また、この性機能障害は、甲状腺機能の回復、或は甲状腺ホルモンの給与によつて、治癒することが報告されているが³⁻⁴⁾、他方、甲状腺ホルモンの過剰は性機能を著しく、阻害することも報告され⁵⁻¹⁰⁾、甲状腺機能と性機能との関係は、密接であると同時に、極めて複雑である。著者は、これらの点について、更に究明せんとして、まづ、甲状腺機能低下状態の、幼若雄ラットの生殖器官発育におよぼす影響、ならびに、性腺刺激ホルモンに対する反応性の変化について追究した。

材料および方法

本実験では甲状腺機能低下状態をうる方法として、抗甲状腺剤の投与、或は甲状腺剔除を用いた。LEATHEM¹¹⁾、MAQSOOD¹²⁾ は抗甲状腺剤を雄動物に投与し、生殖機能の減退、関係器官重量の減少を認めているが、彼等を含め、従来の報告では、抗甲状腺剤を、飼料、或は飲用水中に混入投与している。この種の方法では、投与量を正確に把握出来ず、投与量と反応との量的関係を追求することが困難であるので、著者は、総ての実験において、ビニール製の食道カテーテルを用い、これを注射筒に接続し、カテーテルを胃部附近まで挿入し、抗甲状腺剤水溶液 (Mercazol-.....1-methyl-2-melcaptoimidazol 中

外製薬) を直接胃内投与した。

実験は、次の2項目にわけ、各々について吟味した。即ち、実験 I. 片側去勢幼若雄ラットに対する。抗甲状腺剤投与。或は、甲状腺剔除の影響。

実験 II. 片側去勢幼若雄ラットの性腺刺激ホルモンに対する反応。

実験 I; 鈴木等¹³⁾ は幼若雄ラットに片側睪丸剔除 (以下片去勢と略す) を施すと、左右副睪丸の非対称的の発育差、即ち、睪丸側副睪丸の優越した発育が生ずることを認めている。更に鈴木¹⁴⁾ はこうした片去勢の場合、その動物の下垂体性腺刺激能が抑制されると、左右の副睪丸非対称性発育は消失することを認めている。即ち、幼若ラットの片去勢による副睪丸の非対称性発育の発現は、その時期の睪丸ホルモンの分泌状態、乃至、性腺刺激ホルモンの分泌状態の微妙な変化を窺う上の、一つの指標となると考え、低甲状腺機能状態における。片去勢の影響を追究したのである。なお、正常幼若雄ラット (20~30 日令) の片去勢 4 日後の左右副睪丸の非対称性の度合 (睪丸側/去勢側) は 120% 以上を示すので、これを非対称性反応陽性と呼び、睪丸機能の低下しているものは、非対称性率は 120% 以下となり、従つて、非対称性反応陰性と呼ぶわけである。抗甲状腺剤投与群については、日令 25 日の雄ラットを用い、その右側睪丸を開腹法により除去するとともに、Mercazol の種々な量を全口投与し、最終投与の翌日解剖し、睪丸、副性器重量を測定した。Mercazol 投与は、日量 1, 2, 4mg をそれぞれ、4 日間、及び、日量 1mg を 14 日間投与したものをつくり、すべての動物が、29 日令 (片去勢後 4 日目) に解剖されるように、日令 15 日、或は 25 日から実験を開始した。また、甲状腺剔除群については、甲状腺全剔除後 2, 4 日、および、甲状腺片側剔除後 4 日目のものについて、前述同様、片去勢後の生殖器官の状態をしらべた。

実験 II; 甲状腺機能低下が、生殖器官の性腺刺激ホルモンに対する反応に、如何なる影響をおよぼすかについて吟味した。即ち、25 日令の雄ラットを片去勢し、同

Experimental studies on the relations between thyroidal function and gonadal function. I.

Growth of reproductive organs in hypothyroidal infant male rats. SHIMA, S., (Lab. Vet. Physiol., Fac. Agri., Univ. of Tokyo, Tokyo)

Jap. J. Animal Reprod. 7 (3).

時に、HCG を 4 日間連続皮下注射した。また、上記の処置とともに、Mercazol 日量 1mg を 15 日令より投与したものと、(14 日間投与) 25 日令に甲状腺剔除したものをつくり、すべての動物が 29 日令に剖検されるように計画した。なお、HCG 投与は日量 0.1IU, 0.25IU, および、1.0IU 投与の 3 群に分けた。

成 績

実験 I ; Mercazol 投与群では、図 1 に示す如く、1mg 4 日投与のものは、7 例中全例 120% 以上の非対称率 (平均 130.0%) を示したが、Mercazol (以下 M と略す) 2mg, 4mg, 4 日間投与群、ならびに、1mg 14 日投与群では、睪丸側の副睪丸發育顯著に抑制され、(図 2) 非対称性反応は殆んど陰性であつた。また、甲状腺の肥大は、1mg 14 日間投与群に見られたのみであつた。なお、これらの群においては、精囊、前立腺、および、残留睪丸の發育にも、やや減退の傾向が見られたが、副睪丸の非称対称性反応程、顯著な相異は見られなかつた。

甲状腺剔除群 (以下甲剔群と略す) では、剔出後 2 日目のもの、および、甲状腺片側剔出後 4 日目のものについては、非対称性反応は対照に比し、やや低下しているようにも見受けられたが (5 例中 4 例陽性、= 平均 122.6%, 5 例中 2 例陽性) はつきりとして結果は認められなかつた。(図 1) しかし、甲状腺剔出後 4 日目のものは、副睪丸發育は顯著に減少し、非対称性反応は殆んど、陰性であつた。(図 1)

図 1. 甲状腺機能低下と副睪丸非対称率 (片去勢)

図 2. 甲状腺機能低下と副睪丸發育 (片去勢)

なお、精囊、前立腺、および、残留睪丸の發育にも減退の傾向が認められた。

実験 II ; HCG 日量 0.1IU 投与群では、図 3, 4, 5 の如くで、対照群は、未処置と比較して、副睪丸、精囊、および、前立腺發育に大した影響を与えず、非対称性反応も 5 例中 4 例陽性を示した。(図 3) (平均 123.4%) しかるに、M 投与群、および、甲剔群では、HCG 投

図 3 甲状腺機能低下時の副睪丸非対称率に対する HCG の影響

図 4 甲状腺機能低下時の副睪丸發育に対する HCG の影響

与により、副睪丸發育の非対称性反応は全例陽性を示した。(平均 127.3%, 132.6%) (図 3) とくに、甲剔群では、残留睪丸、副睪丸、精囊、および、前立腺にも明らかな重量増加が認められた。(図 4, 5)

HCG 日量 0.25 IU 投与群では、対照群は、非対称性反応陽性示現とともに、精囊發育にも、やや反応が見られた。しかるに、甲剔群においては、HCG 投与によつて、去勢側の副睪丸も、強い反応を示し、非対称性反応は、殆んど (7 例中 5 例、平均 112.0%) 陰性を示すに至つた。(図 3) また、精囊、および、前立腺も、対照群に比して、より強い反応を示した。(図 5)

HCG 日量 1.0 IU 投与群では、前記同様、甲剔群において、去勢側副睪丸もよく反応したので、非対称性反応は、全例陰性を示した。(図 3, 4) 精囊、前立腺も、前述同様、対照群に比して、より強い反応を示した。(図 5)

図 5 甲状腺機能低下時の副性器發育に対する HCG の影響

考 察

MAQSOOD¹²⁾ は幼若雄マウスを用い、抗甲状腺剤 (Thiouracil) の 4 週間投与によつて、性腺機能の減退を報告している。

著者も、M 長期投与によつて、生殖器官重量が減少することを認めた。しかし、この場合、甲状腺の著しい肥大とともに、体重も減少する。従つて、この生殖器官の退行は、甲状腺機能変化による、全身的な成長減退の一環として、起つたものと考えられる。従つて、甲状腺機能と、性腺機能との直接的関係を知るためには、全身的な成長減退を示さない。即ち、体重の著減の起らない範囲内で実験することが望ましい。その範囲は、著者が 25 日令のラッテを用いて調べた結果では、M 日量 1~4mg 前後投与の場合、5 日前後と考えられる。しかし、M の 5 日前後の投与では、日量 4mg でも、甲状腺の肥大は

起らず、生殖器官重量にも何ら変化が認められない。しかるに、片去勢による副睪丸の非対称性發育反応 (非対称率) を用いると、M 2mg 4 日間の少量投与で、すでに、明らかに、副睪丸の發育減退を認めることが出来た。(図 2)

また、甲剔群においても、体重減少を起さない 4 日間の範囲で、明らかな副睪丸發育の減退を認めることが出来た。(図 2) このように、M の投与、或は、甲剔によつて惹起される。副性器の發育減退は如何にして起るものであろうか。

これについて、次の 4 つのことが考えられる。即ち、

- 1) 下垂体性腺刺激能低下による
- 2) 直接的な睪丸内分泌機能低下による
- 3) 副性器自体の睪丸ホルモンに対する反応性の低下による
- 4) これらの複合による

1) については、SMELSER¹⁵⁾、REINEKE¹⁶⁾、STEIN¹⁷⁾、ROMLANDS¹⁸⁾、MAQSOOD¹²⁾、CONTOPOULOS¹⁹⁾ 等の報告にも見られるが、本実験においても、甲状腺機能低下のラッテに、HCG を投与することによつて、睪丸機能 (副睪丸非対称率を index とした) の回復、或は亢進が見られることで明らかである。2) については、LEATH-HEM¹¹⁾ が甲状腺機能低下に伴う。睪丸機能の減退 (睪丸ホルモンの分泌減少) は「睪丸ホルモン→血中蛋白質代謝」の均衡が乱されるからであつて、下垂体の性腺刺激能には変化がなく、従つて、直接的な睪丸機能変化によるものであることを述べている。しかし、上述の如く、HCG 投与によつて、睪丸の機能が再び回復することは明らかであり、睪丸が直接的に大きな障害を受けたとは考え難い。3) については、後日の報告において、論述するつもりであるが、副性器が甲状腺ホルモンの減少によつて、睪丸ホルモンに対する反応が低くなるという確認は得られなかつたし、甲状腺機能低下にも拘らず、HCG によつて、睪丸からの睪丸ホルモンの分泌が活発となり、それによつて、副性器の發育が増大することは図 3, 4, 5 でも明らかである。勿論、甲状腺ホルモンは、全身的な基礎代謝機能に、大きな影響をおよぼすものであるから、2), 3) の考え方を無視することは大きな過まりである。従つて、甲状腺機能低下に伴う。生殖機能の減退は、前述した理由の複合したものによるものと考察されるが、その間でも、とくに、下垂体性腺刺激ホルモンの減少が、その主因をなしていることは想像にかたくないところである。

要 約

1) 25 日令の幼若雄ラットにおいて、甲状腺機能を低下せしめると、生殖器官の明かな阻害が得られた。しかも、その性腺機能の減退は、片去勢を用いた、副睾丸非対称性発育反応において、とくに、確認せられた。

2) この甲状腺機能低下時のラットに、HCG を投与すると、より強い、副性器の発育が認められた。

以上のことから、甲状腺機能の低下によつて、下垂体の性腺刺激ホルモンが減少し、その結果、性腺機能の減弱が誘起されるものと考えられる。(1961. 6. 30 受付)

文 献

1) DEMPSY, E. W., & E. B. ASTWOOD : *Endocrinol.* **32**, 509, 1943. 2) MAQSOOD, M : *Nature* **168**, 466, 1951. 3) PETERSON, W. E., A. SPIELMAN, B. S. POMEROY, & W. L. BOYD : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **46**, 16, 1941. 4) BOGART, R. & D. T. MAYER : *Am. J. Physiol.* **147**, 320, 1946. 5) BE-

LAWENETZ, S. : *Anat. Rec.* **65**, 155, 1928. 6) DÖDERLEIN, G : *Archiv. f. Gynekol.* **133**, 680, 1928. 7) EATON, O. N., R. G. SCHOTT, V. L. SIMMONS & A. H. FRANK : *J. Animal. Sci.* **7**, 449, 1948. 8) DA COSTA, E. & A. J. CARLSON : *Am. J. Physiol.* **104**, 247, 1933. 9) WARMICK, E. J., C. E. CHILDS, A. E. FLOMER & W. E. HAM : *J. Animal. Sci.* **7**, 198, 1948. 10) BLACK, W. G., A. L. SCHICK, A. L. POPE & L. E. CASIDA : *J. Animal. Sci.* **9**, 186, 1950. 11) LEATHEM, J. H. : *Am. J. Physiol.* **154**, 459, 1948. 12) MAQSOOD, M. & E. P. REINEKE : *Am. J. Physiol.* **162**, 24, 1950. 13) SUZUKI, Y., Y. TOSHIMORI & K. MOCHIZUKI : *Endocrinol.* **56**, 347, 1955. 14) 鈴木(善) : 未発表, 1959. 15) SMELSER, G. L. : *Anat. Rec.* **74**, 7, 1939. 16) REINEKE, E. P., A. J. BERGMAN & C. W. TURNER : *Endocrinol.* **29**, 306, 1941. 17) STEIN, K. F. & M. LISLE : *Endocrinol.* **30**, 16, 1941. 18) ROMLANDS, I. W. : *J. Endocrinol.* **3**, 223, 1942. 19) CONTOPOULOS, A. N., M. E. SIMPSON & A. A. KONEFF : *Endocrinol.* **63**, 642, 1958.

編 集 後 記

本年度の繁殖研究会賞の受賞講演は前号に掲載すべきでしたが紙数の関係で本号にのせるやむなきになりました。市川、吉岡両氏並びに一日もはやく御覧になりたかつた皆様におまかせしたことをおわび申し上げます。本号は手持ち原稿の編数並びに受付期日の関係より 48 頁になりました。7 巻 4 号にはまだ掲載原稿にも余裕がありますから、どしどし御投稿願います。(係)

昭和 36 年 12 月 10 日	印刷	(会員頒布)
昭和 36 年 12 月 15 日	発行	
発行者	加藤 浩	
	千葉県松戸市千葉大学園芸学部	
編集者	鈴木 善祐	
	東京都文京区東京大学農学部家畜生理学教室	
印刷所	新日本印刷株式会社	
	東京都新宿区市ヶ谷本村町 27	
発行所	家畜繁殖研究会	
	東京都千代田区霞ヶ関 2 丁目 1 番地	
	農林省畜産局衛生課	