甲状腺機能と性機能との関係についての実験的研究

III. 成熟雄ラットの甲状腺機能と性機能との関係について

島 澄 夫

(東京大学農学部家畜生理学研究室)

緒 言

前報^{1,2)}において幼若雄ラットの生殖器官の発育におよぼす、甲状腺機能の影響について研究し、甲状腺機能低下時には、下垂体性腺刺激能減退に伴う、生殖機能の低下が認められ、これに甲状腺ホルモン製剤の適当量を投与すると、生殖機能の回復が認められた。本報においては、成熟雄ラットについて、その生殖機能におよぼす甲状腺機能の影響を追求した。甲状腺機能の低下状態は、前報¹⁾同様、甲状腺剔除、或は、抗甲状腺剤(Mercazol)胃内投与によつてつくつた。生殖機能の変化は、(i) 生殖諸器官の重量変化、(ii) 射精機能および(iii) 受胎率変化をもつて、正常対照雄ラットと比較検討した。また、甲状腺機能低下群の他に、甲状腺ホルモン製剤投与群をつくり、甲状腺機能の修復、或は、亢進時において、生殖機能が如何なる影響を示すかについて検討した。

材料および方法

(i) 生殖諸器官の重量変化については、日量 4mg 或は 8mg の Mercazol (以下 M と略す) 連日経口投与、或は、甲状腺剔除 (以下甲剔と略す) を行い、其後種々の期間によつて、睪丸および副性器重量を計量した。

(ii) 射精機能の変化については、エーテル射精反応をしらべた。即ち、エーテル射精を性的機能の一つの標示³⁾として、甲状腺との関係を検討した。方法は、鈴木^{3,4)}の報告に従い、体重 230~310g の成熟雄ラットを、エーテル・ガスの充満せるガラス製の壺に入れ、姿勢保持の不能になるまで、麻酔せしめ、直ちにカゴの中に移して、観察を始めた。5分毎に、4回、20分間射精反応の有無を検査した。なお、供試雄ラットは、予め、10日

間にわたり、隔日に5回、同様のエーテル射精試験を行い、試験回数5回に対する射精反応陽性率が80%以上のもののみを実験に供した。甲状腺機能低下群としては、M日量4mg投与、M日量8mg投与、甲状腺片側剔除、甲状腺全剔除の4グループをつくり、甲状腺ホルモン製剤投与群としては、甲状腺剔除後40日経過したものに、L-Thyroxine Sodium (シグマ製薬、以下 TX₄ と略す、日量 10μg を連日皮下注射を行つたもの、および、正常雄ラットに、TX₄ 日量 20μg、100μg を連日皮下注射したものをつくり、各々、エーテル射精能を検討した。また、甲状腺ホルモン製剤の代りに、2,4α Dinitrophenol (以下 DNP と略す) を日量 400μg 3日間連続皮下注射したグループもつくり、夫々の試験群と比較検討した。また、前報^{1,2)}において、甲状腺機能の低下が、下垂体からの性腺刺激ホルモン分泌の減少をもたらすことが推測されたので、甲剔の雄ラットに、性腺刺激ホルモン(HCG)を投与し、これが、射精反応に如何なる影響を示すかについて、検討して見た。

(iii) 受胎率の変化については、正常な性周期を画く、成熟処女ラットを暗室内(換気装置付)にて、昼夜逆転(PM 7.00 より、翌期 AM 9.00 まで点灯)の飼育を行い、性周期が完全に、逆転するのを確認し、膣垢像が、V期から、I期になった日の翌期、午前 10.00 より、午後 4 時まで(この時期は、発情前期~発情極期に相当する)6時間、試験すべき雄ラットと、上記の性周期を画く雌ラット 10 匹とを同棲せしめ、交尾成立の有無をしらべた。

6時間同棲後、雌雄を分離し、膣垢検査を行い、精子検出によつて、交尾成立を確認した。交尾成立雌ラットは別個に飼育し、偽妊娠、受胎、分娩の成否を検討し、試験雄ラットの Fertilizing capacity として、交尾成立雌ラット数に対する、受胎雌ラット数の百分率をもつて示した。試験雄ラットは、M日量 8mg 40日連続経口投与群、甲状腺剔除40日後のものについて、各々、4例づつ、対照6例について、受胎試験を実施した。なお、各試験雄ラットは、(ii) エーテル射精試験を併せて行つたものである。

Experimental studies on the relations between thyroidal function and gonadal function III. The influences of the thyroid status on the gonadal function in mature male rats. SHIMA, S., (Vet. Physiol., Fac. Agri., Univer. of Tokyo., Tokyo,) Jap. J. Animal. Reprod. 9 (1).

成 績

Table 1. Ether ejaculatory response in hypothyroidism and the treatment of thyroxine.

(i) 生殖器官の重量変化；甲状腺剔除，或はM投与による睪丸重量の変化は殆んど見られなかったが，副性器，とくに精囊重量について見ると，M 日量 4mg 投与では，対照より減少することはなかったが，M 日量 8mg 投与では，減少する傾向が認められた。また，甲剔動物では，精囊重量の減少傾向が見受けられた。しかし，夫々の精囊重量の平均値から見ると，対照の 1,339mg に対して，M 8mg 14 日投与群で 1,125mg，40 日投与で 1,000mg であり，甲剔後 14 日群で 1,009mg，40 日群で 1,062mg であり，精囊重量自体の変動（例えば，対照では 1,000～2,100mg の変動幅がある。）も大きいので，前報^{1,2)}の幼若鼠の場合のように，はつきりとした結果は認められなかった。

(ii) エーテル射精能
実験 I M 日量 4mg 投与群，M 日量 4mg を 30 日以上にわたって径口投与した。甲状腺は著しく肥大し，46～55mg (30 日投与) となり，正常の 2～3 倍となつてはいるが，60 日以上

投与群でも，46～61mg であり，30 日投与と変るところはなかった。射精反応は 60 日以降において，1 例 0% を示すものがあつたが，他の 4 例は何れも，対照と相違するところがなく，投与群でも，60% 以上の陽性率を示していた。(表 1)

実験 II M 日量 8mg 投与群，M 日量 8mg を約 40 日間にわたって径口投与した。射精反応は投与後 10 日目頃から減退の兆候が見られ，表 1 に示す如く，8 匹中

6 匹は射精反応陽性率（以下陽性率と略す）が 0～40% となり，投与 30 日以降には，更に著しく，全例低下し，陽性率 0% となつたものが 4 例あつた。次に，表 1 の B 4, B 5, G 5, G 6 の 4 例について，40 日間 M 投与の後，投与を中止し，爾後，40 日にわたって，エーテル射精反応についてしらべた。その結果は，表 1 に示される如く，中止後 10 日目頃より，反応の回復兆候が認められ，30 日以降では，1 例 (G 5) を除き，他は，60～

Treatment	0～10	11～20	21～30	31～40	41～50	51～60	61～70	71～80	(days)
B 1 Mercazol	80%	80%	100%	100%	100%	80%	%	%	%
B 2 daily	100	80	80	80	60	60			
B 3 4mg	100	80	80	80	80	60			
G 1	80	80	100						
G 2	60	60	100						
C 5 Control	100	100	100	60	100	80			
C 1	100	100	80	80					
B 4 Mercazol	100	20	20	20	80	60	80	100	100
B 5 daily	60	0	60	0	60	80	60	60	
G 5 8mg	80	40	60	20	40	40	60	40	
G 6	60	40	40	0	20	60	80	100	
G 3	80	100	60	20					
G 4	60	40	60	20					
D 3	100	40	40	0					
D 5	80	100	0	0					
C 2 Control	80	100	80	100					
C 6	80	100	100	80	100	80	80	80	
F 1 Unilateral	80	100	80						
F 2 Thy.	80	60	80						
F 3 ex.	80	80	80						
F 4	100	100	100						
E 5 Control	80	80	100						
E 6	60	100	100						
A 1 Thy. ex.	80	60	20	40					
A 2	80	40	40	0					
A 3	100	40	40	20					
A 4	80	80	60	20					
D 1	80	40	20	20	40	20	60		
D 2	60	80	20	0	20	40	100		
D 4	80	60	0	20	0	40	100		
G 7	80	80	40	40	40	40	60		
G 8	80	60	60	20	20	60	40		
G 11 Control	100	80	80	100	80	100	80		
C 3	80	100	100	100	80				

100% の陽性率を示すまでに回復した。

実験 III 甲状腺片側別出群, 甲状腺の左側半分を別出し, 約 30 日間にわたって, エーテル射精反応をしらべたが, 何の影響も見られなかった。

実験 IV 甲状腺別出群, 甲別した 9 例の雄ラッテについて, 前述同様, エーテル射精反応について試験した。術後 10 日降において, 陽性率は, 9 例中 3 例が 40% に下降し, 20 日以降では, 9 例中 7 例が, 0~40% に低下し, 30 日以降では 1 例を除き, 他はすべて, 20% 以下の陽性率を示した。(表 1)

実験 V HCG 投与群, 正常な射精機能を有する雄ラッテ (エーテル射精陽性率 80~100%) 4 匹を選び, 甲状腺別出を行い, 爾後 40 日間, 射精反応をしらべ, 術後 30 日乃至 40 日において, 陽性率の低下 (0~60%) を確認した後, HCG 日量 5IU 10 日間の連続皮下注射を行い, 射精反応を試験した。HCG 注射中の 10 日間, エーテル射精反応は, 40~80% の陽性率で, やや回復の傾向を示し, 射精に際し, 陰栓形成が比較的多く見られるようになった (図 1)。HCG 投与中止後, 10 日間は, 1 例 (H 4) を除き 60~80% の陽性率を示していたが, 次の 10 日間 (中止後 20 日) では, 全例が, 40% の陽性率に低下した。

実験 VI 甲別雄ラッテに対する甲状腺ホルモン製剤の投与, 甲別後 40 日経過すると図 3 に示す如く, 陽性率は 0~40% に減少する。これに, TX_4 10 μ g を連日皮下注射すると, 10 日目以降から, 再び射精反応が見られるようになり, 投与後 20 日以降では, 1 例を除き, 正

Fig. 1 Ether Ejaculatory Response in hypothyroidism and Effect of the treatment of HCG or DNP.

常の射精機能を発揮するまでに回復した。(表 1)

実験 VII 正常雄ラッテに対する甲状腺ホルモン製剤の投与, 正常な射精反応 (陽性率 80~100%) を示す雄ラッテ 6 匹を選び, 内 4 匹に TX_4 日量 20 μ g, 残り 2 匹に TX_4 日量 100 μ g を連日皮下注射した。 TX_4 20 μ g 投与群では, 投与後 20 日以内に 2 例が斃死し, 残り 2 例については, 30 日間にわたって, 試験したが, 射精反応は, 対照と変るところはなかった。 TX_4 100 μ g 投与例では投与後 10 日前後で斃死し, はつきりした結果を見ることは出来なかった。なお, 辜丸, 副性器重量は, 対照に比べ殆んど変化がなかったが, 甲状腺の硬化萎縮が著明に認められた。

実験 VIII DNP 投与群, 甲別後 30 日以上経た雄ラ

Table 2. Fertilizing Rate in hypothyroidal male rats

Treatment		Ether Ejaculatory Response			Fertilizing Test				
		Nos. of Test.	Nos. of Positive	Positive Rate	Nos. of Mated Females	Nos. of Copulated Females	Nos. of Pregnancy	Copulation Rate	Fertiliz. Rate.
Thyr. ex. 40 days.	A 3	20	10	50%	10	0	0	0%	0%
	A 1	20	10	50	10	5	1	50	20
	A 2	20	8	40	10	3	1	30	33
	D 2	20	8	40	10	7	2	70	30
Mercazol daily 8 mg 40 days.	B 4	20	8	40	10	7	1	70	14
	B 5	20	6	30	10	3	0	30	0
	D 4	20	9	45	10	6	2	60	33
	D 5	20	9	45	10	2	0	20	0
Control.	C 1	20	18	90	10	10	5	100	50
	C 1	20	18	90	10	5	3	50	60
	C 2	20	18	90	10	7	2	70	30
	C 2	20	18	90	10	7	0	70	0
	C 3	26	24	92	10	8	4	80	50
	C 3	19	17	90	10	7	3	70	43

ッテに、DNP 400 μ g を 3 日間連続皮下注射を行ったが、図 1 に示す如く、投与後 1~2 日でエーテル射精能の回復が認められた。しかし、投与後 4~5 日以上経過すると、再び、射精反応は低下してしまつた。

(iii) 受胎能の変化について 表 2 に示される如く、甲状腺機能の低下は、射精反応陽性率を 30~50% に低下せしめ、交尾率も、受胎率も、各例毎に、かなり大きな変動は見られるものの、やはり全般的に低下の傾向を示していた。

考 察

LEATHEM⁹⁾, JANES⁹⁾ 等は、甲状腺ホルモンの減少とともに、睪丸重量および、精子形成などには、影響はないが、精囊、前立腺の退行萎縮が、睪丸ホルモンの減少によつて、生ずることを雄鼠において確認している。そして、彼等は、甲状腺機能低下が、下垂体前葉の FSH 分泌よりも、ICSH 分泌に大きな影響を与え、その分泌減少を誘起するのではないかと考察している。また、竹脇等⁷⁾も、Methylthiouracil の 10~30 日間投与によつて、雄鼠の睪丸重量は変らないが、精囊が著るしく萎縮することを認めている。本報においても、睪丸重量には、大きな変化は認められなかつた。副性器についても、重量の減少した例も見られたが、また殆んど変化のないものも認められ、前報¹⁾の、幼若雄ラットの、片側去勢実験ほど、はつきりとした結果は得られなかつた。しかるに、エーテル射精反応においては、かなり鋭敏に、甲状腺機能低下の影響が認められた。性欲および性行動の表示である射精反応の Pattern は高位中枢神経機構(大脳皮質)に密接な関係を有し、体液的な支配は比較的薄いとされている。しかし、去勢によつて、性欲、性行動の消失した雄鼠が、アンドロゲンの連続投与によつて、完全な交尾能力を持つまでに回復したという実験⁹⁾からも、射精反応を含めた性行動が、睪丸ホルモンの統御に深いつながりがあることが推察出来るわけである。SHAFFNER⁹⁾ はニワトリに thyouracil を投入して、精液量の減少、鶏冠成長の抑制、細精管の直径減少を認めており、MAQSOD¹⁰⁾ も山羊に thiouracil を投与し、精子形成の減退を認めている。

著者も、M 8mg 40 日投与、ならびに、甲剔 40 日後のラッテにおいて、細精管内の精子形成が障害を受けているのを認めた¹¹⁾。SHAFFNER⁹⁾ はニワトリにおいて、thiouracil 投与或は、甲剔例の受胎試験を行い、その著るしい低下を報告している。そして、彼は、その原因として、射精量、および、運動精子の減少をいつている。

また、SCHULTZE¹²⁾ はニワトリで精液に適量の TX₄ を添加することによつて、精液の酸素消費度が増加し、Fertility Capacity が増大すると報告している。しかし、本報では甲剔例でも、運動精子の存在は、かなり認められ、むしろ、射精回数、即ち、交尾回数の低下が、低受胎率の大きな要因をしめているものと考察される。しかし、他方、交尾成立雌ラッテにおける受胎率の低下も認められる(表 2)ことから考えると、やはり、精子性状の変化もまた、看過することの出来ぬファクターである。

1941 年 PETERSEN¹³⁾ は牡牛において、甲剔を行い、60 日後に Lipido の消失を認め、これに、乾燥甲状腺剤 25g を 3 日間経口投与すると、性行動の正常化が見られ、また DNP 5g 1 回注射によつて、12 時間以内に、性行動の回復が見られることを報告している。また、山羊においても、甲状腺ホルモン物質の投与によつて、甲状腺機能低下時の、雄の性機能の回復ならびに、亢進、生殖器官退行の回復、ならびに、肥大増殖が認められている^{10,14,15)}。

著者も、甲状腺ホルモン製剤の投与によつて、射精反応の回復、および、睪丸精子形成の再現を認めた。また著者は、例数は少いが、甲剔後、射精能の低下した雄ラッテに、DNP を投与することによつて、甲状腺ホルモン投与の場合と同様、射精能の回復を認めた(図 4)。しかし、これは、DNP 投与の中止によつて、再び、反応が低下してしまつた。これらのことから、甲状腺機能低下に伴う、性機能の低下は、代謝関係を含めた、生体全体の機能低下に起因することが考えられる。しかし、それと同時に、甲状腺ホルモンの減少が、とくに、下垂体の性腺刺激能の低下を来すことが、本報実験 V 即ち、HCG 投与により、甲剔ラッテの射精反応が回復することからも推察される。甲状腺ホルモンの大量、長期投与が、適量適時の場合とは正反対に、性機能に退行的な影響をおよぼすことが報告されているが^{16~20)}、本報において、大量(TX₄ 100 μ g 日量)投与では、その大多数の動物が、実験なかばで斃死したため、はつきりした成果は得られかつた。これは、大量の甲状腺ホルモンによる、毒性に起因するものと考えられる。

要 約

1) 成熟雄ラッテにおいて、甲状腺機能の低下に伴つて、射精機能、および受胎能の低下が認められた。

2) これに HCG 或は、甲状腺ホルモン製剤を投与すると、射精機能の回復が認められた。(1962. 10. 30 受付)

文 献

1) 島(澄): 本誌, 7, 133, 1961. 2) 島(澄): 本

- 誌, 8, 15, 1962. 3) 鈴木(善)・歳森(康)・四柳(昇): 医学と生物, 19, 221, 1951. 4) 鈴木(善): 日獣学誌, 14, 115, 1952. 5) LEATHAM, J. H.: *Endocrinol.* 36, 98, 1945. 6) JANES, R. G.: *Anat. Record.* 90, 93, 1944. 7) 竹脇(潔): 動物会誌, 60, 203, 1951. 8) SHAPINO, H. A.: *Nature* 139, 588, 1937. 9) SHAFFNER, C. S. & F. N. ANDREWS: *Poultry Sci.* 26, 91, 1947. 10) MAQSOOD, M.: *Science* 114, 693, 1951. 11) 島(澄): 未発表, 1960. 12) SCHULTZE, A. B. & H. P. DAVIS: *J. Dairy Sci.* 31, 946, 1948. 13) PETERSEN, W. E., A. SPIELMAN, B. S. POMEROY & W. L. BOYD: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 46, 16, 1941. 14) BERLINER, V. & V. WARBREITTON: *Proc. Amer. Soc. Animal. Prod.* 137, 1937. 15) BOGART, R. & D. T. MAYER: *Am. J. Physiol.* 147, 320, 1946. 16) BELAWENETZ, S.: *Anat. Rec.* 65, 155, 1928. 17) DACOSTA, E. & A. J. CARLSON: *Am. J. Physiol.* 104, 247, 1933. 18) EATON, O. N., R. G. SCHOTT, V. L. SIMMONS & A. H. FRANK: *J. Animal Sci.* 7, 449, 1948. 19) WARWICK, E. J., C. E. CHILDS, A. E. FLOMER & W. E. HAM: *J. Animal Sci.* 7, 198, 1948. 20) BLACK, W. G., A. L. SCHICK, A. L. POPE & L. E. SASIDA: *J. Animal Sci.* 9, 186, 1950.