

コーチゾン注射による成熟ラット精巢の 細胞学的研究

東京女子医科大学解剖学教室 (主任 久保田くら教授)

吉
ヨシ

武
タケ

幸
コウ

(受付 昭和 35 年 3 月 5 日)

緒 言

副腎と性腺との関係は極めて複雑である。両者間に密接なる関係の存在することは、すでに多くの研究者により明らかにされている。たとえば副腎皮質エキスが estrogenic の作用を有するという研究は多数みられ、また副腎が androgen 源であることは去勢人尿中に androgen のあること、および副腎機能の高められている患者尿中に androgen の多いことなどによつて示されている。

一方 Friedman¹⁾ は cortisone 投与により精子形成が抑制されることを報告している。しかしこれらの報告は、いずれも詳細なる細胞学的研究にまでは及んでいない。

著者はラットに cortisone を投与し、その精巢組織の細胞学的検討を試みた。cortisone 投与後のラット精巢組織においては一定の量および期間経過後に精子形成が抑制されると思われる細胞学的所見を得ることができたため、ここに報告する。

研究材料および方法

実験には S F 固型飼料にて飼育したウィスター系成熟ラットを用いた。いずれも体重 180 g 前後のものを選び、これに醋酸コーチゾン (万有製薬製) をプロキロ 1 ~ 5 mg ずつ 2, 4, 6, 8, 10 日間の期間別注射を行った。おのおの最終注射より 24 時間経過後にエーテル処置により致死せしめ、その精巢をとり、Champy 氏液、Levi 氏液および Zenker-Formol 液などにて固定し、約 5 μ のパラフィン切片となし鏡検した。染色法としては Heidenhain 氏鉄ヘマトキシリン、ヘマトキシリン・エオジンおよび過沃度酸シッフ反応 (以下 P A S 反応と略称する) などをほどこした。

実験成績

各実験例の精巢を肉眼的に観察した場合には対照群に比較し著明なる変化をみとめることはできなかった。

1) プロキロ 1 mg 注射例

コーチゾンをプロキロ 1 mg 注射した例では注射後 4 日例において精母細胞の層にいわゆる巨大細胞がみとめられる。この細胞は精母細胞の 2 ~ 3 倍の大きさを示し、核は 1 ~ 4 個で比較的小さく細胞壁に接して存在する。細胞質は明調であり内部は多くの液胞状を呈する。このものは P A S 反応には陰性である。本例では精細胞は規則正しい配列を示し、おのおのの細胞質中には微細なる顆粒状のミトコンドリアがびまん性にみとめられる。前精子細胞質中にみとめられる Golgi 装置も網工を呈し、明瞭にみとめることができる。

注射日数経過とともに巨大細胞がやや増量の傾向を示す他は対照例とほぼ同一の所見である。遊離細胞も本例においてはみとめられず、いわゆる脂質顆粒も支持細胞質内に微細顆粒としてみとめられるのみである。

2) プロキロ 2 mg 注射例

注射日数 4 日以上例においては精細管内の精細胞の配列が不規則となり、精祖細胞および精母細胞はしばしば癒合したかのごとく認められる。いわゆる巨大細胞もプロキロ 1 mg 注射例に比較し著明に増量し、1 つの精細管に 10 数個も認められる。これらの巨大細胞は 2 ~ 5 核を有し、核中にはおのおの 1 ~ 2 個の核小体を認める。細胞質は精細胞に比較しより明調である。またしばしば巨大細胞の 1 核が分裂を行いつつある所見に遭遇する。精細胞のミトコンドリアは 10 日注射例においても明瞭に認め得た。精子細胞における Golgi 装置は網工を呈し、各例とも対照とほとんど同様の所見である。また精子細胞層に存在する巨大細胞にも、しばしば Golgi 装置を認めることができた。

支持細胞質内には、いわゆる類脂質顆粒が増量し、さらに3~6 μ 程度の粗大顆粒が出現する。この粗大顆粒も注射日数経過とともに漸次増加の傾向を示している。なお支持細胞の細胞質内には対照例には認められないPAS陽性の粗大顆粒が出現し、類脂質顆粒とほぼ同様の増加傾向をしめしている。

間質組織も本例では注射日数経過とともにやや増加の傾向をしめす。

3) プロキロ 3 mg 注射例

注射日数2日例においては対照例と比較して著しい変化を認めないが4日例においては精細管壁に多数の巨大細胞を認める。この状態はプロキロ 2 mg 注射例の6日以後の例に一致するようと思われる。巨大細胞は精母細胞層に認められる場合が多いが、しばしば精子細胞層にも存在している。かかる巨大細胞には核に接して1~2個所にGolgi装置がみとめられる。精子細胞内のGolgi装置は対照例とほとんど同様に観察される。精細胞内のミトコンドリアも対照例と同様に顆粒状、びまん性で明瞭にみとめられる。

本例の支持細胞には2日例においてすでに粗大なる類脂質顆粒およびPAS陽性の粗大顆粒の出現がみとめられ、注射日数経過とともに漸次増量の傾向をしめしている。間質組織もやや増加している。

なお精細管腔内の精子は本例ではなおみとめることができ、遊離細胞はほとんど観察されない。一般に巨大細胞の多く存在する精細管では腔内の精子は減少の傾向をしめしている。

4) プロキロ 4 mg 注射例

注射2日例より精細管壁の巨大細胞および精細胞の癒合像が著明に増加している。したがって精細胞の配列が極めて不規則である。このような精細管の変化はプロキロ 2 mg および 3 mg 注射例に比較して精細胞の癒合像および精細胞の不規則な配列が、きわめて著明である。精細胞内のミトコンドリアは顆粒状のミトコンドリアとして多数存在しているが、本例では各日数とも対照例に比較してやや減少の傾向を示す。精子細胞内のGolgi装置は著明に減少しているが、比較的明瞭にみとめられる。

支持細胞の所見はプロキロ 3 mg 例とほぼ同様である。すなわち粗大な類脂質顆粒およびPAS反応陽性の粗大顆粒を多数みとめる。間質組織は著明に増加をみとめ、プロキロ 2 mg および 3 mg 注射例に比較して変化が著しい。

精細管腔内の精子は本例においては減少の傾向を示す。腔内には遊離細胞をみとめる。遊離せる細はいずれも均質性に染色せられる。

5) プロキロ 5 mg 注射例

本例では注射2日例より精細管腔に脱落細胞が多く、内腔は拡大し管壁はうすく精細胞層が2~3層を呈

するようになる。精細胞の配列は不規則となり精祖細胞および精母細胞のみとなる。いわゆる精細胞の造精現象を思わせる所見は全く認められない。かかる時期の精細胞中のミトコンドリアは極めて減少しているか全く消失している。遊離細胞は精母細胞に類似したものが多数を占めているが、しばしば4~5核を有し大なる細胞をみとめる。すなわち巨大多核細胞と思われる所見であるが、この場合の細胞形質は均質性でヘマトキシリン染色にて濃染する。8日および10日例に至ると精細胞層の配列は全く不規則となり精細胞が極めて少なく液胞化が著しくなる。かかる状態となると内腔には精子および脱落細胞は認められなくなる。

本例における間質組織は極めて増量し精細管は対照例に比較し、かなり縮小する。

総括並びに考按

副腎と性ホルモンとの関係については多数の報告があり、卵巣別出による副腎重量の減少、精巣別出による副腎重量の増加が認められる^{2)~8)}。

Selye⁹⁾, Luby³⁾, Ellison¹¹⁾はEstrogen投与により副腎肥大を認めず、またDeansly¹³⁾は初期に肥大を、後には萎縮すると述べている。また赤須⁸⁾は下垂体別出雄性ラットにEstrogenおよびAndrogenを注射してChemocorticoidの測定を行い、下垂体別出により尿中Chemocorticoid値は著減し、Androgen投与の際は減少がさらに著明となり、Estrogen投与では軽度ながら上昇することを認めており、Androgenが直接副腎皮質を抑制すると考えている。

以上のごとく副腎皮質と性ホルモンの間には密接な関係が認められるが、Cortisone投与による性腺の変化についての報告は少ない。

既述したごとく、Friedmanは60~70 grのラットに醋酸コルチゾンを0.2 cc 1日2回投与して20日間観察した結果精子形成が抑制されると述べているが、Pottenger¹⁴⁾などは臨床例で副腎抽出液のベンゼン分割に性腺刺激作用のあることを認めている。

雄性ラットにコルチゾン投与を行つた本実験では、上記の所見のごとくコルチゾンをプロキロ 1~3 mg 注射した場合には、多核巨大細胞の増加が認められるのみで、精子細胞は対照例と比較し変化は認められなかつた。

しかしプロキロ 4 mg 注射例では巨大細胞の出現はきわめて著明となり、かつ細胞内のミトコンドリアの減少、Golgi装置の減少、間質の著明な増加および精子形成の軽度の減少が認められた。しかしこれらの変化は注射日数による差は顕著でない。

多核細胞は精細管内には正常の場合にもかなりの頻度に出現するものであり、この成因については異常核分裂¹⁵⁾があるが、精上皮の多核細胞は正常の場合と同様

に異常核分裂による細胞質の不分離が増大したために出現したと思われるものがコーチゾン少量投与の例に多く見られ、核には精母細胞の分裂により生じたと考えられる像をしばしばみとめる。またコーチゾンをプロキロ 1 mg 注射した場合に認められる多核細胞はほとんど精母細胞層に認められた。コーチゾン大量投与の際には精子細胞層側に精細胞の癒合像および多核細胞が多く認められた。

多核細胞および精子細胞内のミトコンドリアは、大小の顆粒として多数存在し、コーチゾンをプロキロ 1~3 mg 注射例ではほとんどその形態および量に変化が認められないが、プロキロ 4 mg 注射例ではやや減少の傾向を認めた。

また精細胞内の Golgi 装置は、コーチゾン少量注射の例では対照に比較しほとんど変化を認め難いが、プロキロ 4 mg 注射例では明らかに減少を示した。

精子細胞におけるミトコンドリアは精子中片形成¹⁶⁾~²¹⁾また Golgi 装置は精子頭部形成に関与するといわれ、したがってミトコンドリアおよび Golgi 装置を有する多核細胞が精子細胞層に多く認められたことは、これらの多核細胞からも異常精子形成があるのではないかと考えられる。

精巣組織の萎縮現象に関して、山田²²⁾²³⁾は精巣萎縮の型として多核細胞形成と脂肪空胞化による細胞変化の 2 型をあげているが、本実験のコーチゾンをプロキロ 1~3 mg 注射した例では多核細胞の軽度の増加、プロキロ 4 mg 注射例では著明な多核細胞の増加が認められ、プロキロ 5 mg 注射例では精細胞の配列の乱れと、精細胞の液胞化とともに精細管壁に多くのくびれを認め、コーチゾン投与による精巣の萎縮現象が認められた。

精子形成はプロキロ 1~3 mg 注射の場合に、対照との間に著しい差は認め難いが、4 mg 注射例では巨大細胞の著明な増加、ミトコンドリアおよび Golgi 装置の減少とともに明らかに精子形成減少の傾向を示し、また 5 mg 注射例では精巣の萎縮像の出現とともに精子形成は著しく抑制され、細い糸状の精子が僅かに認められるに過ぎない。

セルトリ氏細胞内の類脂質顆粒は、精細胞が精子形成に関して多くの類脂質を必要とする為に消費されるといわれているが、本実験ではコーチゾン投与により、精子形成過程に異常をきたし、類脂質顆粒が支持細胞に異常蓄積を起したものと考えられる。

またセルトリ氏細胞内には類脂質顆粒の増加に平行して、PAS 陽性の粗大顆粒の出現および増加を認めた。

精巣組織に対する性ホルモンの影響については多数の報告があり²⁴⁾~²⁹⁾、何れも萎縮現象を認めている。また Pottenger などは corticosteroid により精子形成は高

められるといい、Friedman などは cortisone 投与により精子形成は抑制されると述べているが、本実験では性ホルモン投与に比較すると軽度であるが明らかに精巣の萎縮現象が比較的早期から認められた。すなわちコーチゾン投与による精細管の変化は、すべての精細管に認められるのではなく、一部の精細管は対照と同じ所見を示した。

Cortisone を用いての実験の結果は性ホルモンを用いた中田の実験のごとく著明でなかった。

結 語

雄性ラットに醋酸コーチゾンを注射し、その精巣組織を細胞学的に検討した結果つぎの結論を得た。

1) 精細管上皮にはコーチゾン注射量の増量にもないプロキロ 4 mg までは巨大細胞の出現が著明となる。

2) 精細胞内のミトコンドリアはコーチゾン注射量がプロキロ 3 mg 以下では対照例とほぼ同様であり、顆粒状、びまん性である。プロキロ 4 mg 以上では減少傾向を示し、5 mg、8 日例以後は認め難くなる。

3) プロキロ 4 mg 注射例以後においては精細管腔内に遊離細胞を認め、これらの細胞は概ね精母細胞の脱落と思われる像を示している。プロキロ 5 mg 注射例ではさらに増量する。

4) プロキロ 5 mg 注射例における精細管は精細胞の配列が全く不規則となり、8 日例以後は精粗細胞および精母細胞のみからなり、いわゆる造精現象を思わせる所見は認め難くなる。

5) プロキロ 3 mg 注射例以上の支持細胞質内には類脂質顆粒の粗大化および増量がみとめられる。この変化は注射量の増量および注射日数の経過とともに漸次著明となる。

6) プロキロ 3 mg 注射例以上の支持細胞質内に PAS 陽性顆粒が出現し、類脂質顆粒とほぼ同一の増加の傾向を示す。

7) 間質組織はコーチゾンの注射量および注射日数の増加にもない増量の傾向をしめしている。

以上の変化はすべての精細管に一様に認められるのではなく、各例とも精細管の一部には対照例と全く変化ない部分も認められる。しかし上記の所見によりコーチゾン投与が成熟ラットの精巣組織に萎縮の現象をおこすことは細胞学的にも考えられることである。

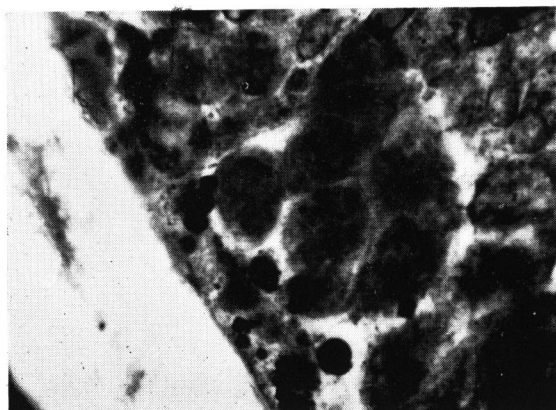
欄筆に当り御指導、御校閲戴きました久保田教授並びに御教示をたまわりました串田講師に深謝いたします。

文 献

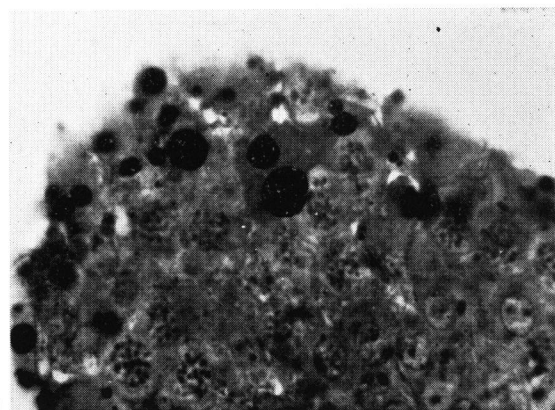
- 1) Friedman, M., Friedman, L. and Nakashima, M. : Am. J. Physiol. **163** : 319 (1950)
- 2) Hatai, S. : Anat. Rec. **8** : 128 (1914)
- 3) Hatai, S. : J. Exper. Zool. **18** : 1 (1915)
- 4) Winter, C.A. and E.F. Emery : Anat. Rec.

- 66 : 401 (1936)
- 5) Freundberger, C.B. and P.M. Howard :
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **36** : 144 (1937)
 - 6) Hall, K. : J. Path. Bact., **51** : 75 (1940)
 - 7) Zackwar, I.T. : Am. J. Physiol. **119** : 426 (1937)
 - 8) 赤須文男 : 日産婦誌 **7** : 655 (1955)
 - 9) Selye, H. : Canad. Mde. Ass, J. **42** : 113 (1940)
 - 10) Leiby, G.M. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **31** : 15 (1933)
 - 11) Ellison, E.T. and J.C. Burch : Endocrinology **20** : 746 (1936)
 - 12) Korenchewsky, V. and Dennison, M. : J. Path. **41** : 323 (1955)
 - 13) Deenesly, R. : J. Endocr., **20** : 746 (1936)
 - 14) Pottenger, F.M. and D.G. Simonsen : Endocrinology **22** : 203 (1938)
 - 15) 牧野佐二郎 : 癌 **42** : 90 (1951)
 - 16) 久保田くら・串田つゆ香・野村淑子・小島桂子・小野藁子 : 東女医大誌 **28** : (4) 253 (昭33)
 - 17) 串田つゆ香・中田甲子雄・佐々木紀元 : 東女医大誌 **28**(9) 657 (昭33)
 - 18) Austin, C.R. & Sapsfort, C.S. : Ray. micr. Soc. **71** 39 (1952)
 - 19) Burgas, M.H. & Fawcett, D.W. : J. Biophys. Biochem. Cytol. **2** 223 (1956)
 - 20) Palade, G.E. : Anat. Rec., **114** 427 (1952)
 - 21) Schliader, F. and Leuchtenberger, C. : Chromosoma **4** 404 (1951)
 - 22) 山田正興・寺田二郎 : 遺伝学雑誌 **26** (1951)
 - 23) 同上 同上誌 **27** (1952)
 - 24) Lacassage, A. : C. R. Soc. Biol. **113** 590 (1933)
 - 25) Korenchewsky, V. and Dennison, M. : Biochem. J., **28** 1486 (1934)
 - 26) 戸田又生 : 実験医学雑誌 **21** 639 (1937)
 - 27) 神吉 淳 : 大阪医学雑誌 **39** 2 (1940)
 - 28) 中田甲子雄 : 東女医大誌 **29**(8) 570 (昭34)
 - 29) 同上 同上誌 **29**(9) 651 (昭34)
- 附 図 説 明
- 図 1 : 支持細胞質内の脂質顆粒の増量および粗大化を認める (プロキロ 2 mg 注射例)。
 - 図 2 : 支持細胞質内の脂質顆粒の増量および粗大化著明 (プロキロ 3 mg 注射例)。
 - 図 3 : プロキロ 3 mg 注射例においても精細胞内には、なお顆粒状のミトコンドリアが認められる (プロキロ 3 mg 注射例)。
 - 図 4 : 巨大細胞および精細胞の癒合像がみとめられる (プロキロ 4 mg 注射例)。
 - 図 5 : 精細管の精母細胞層に巨大細胞をみとめる (プロキロ 3 mg 注射例)。
 - 図 6 : 精細管腔内に精子は全く認められず遊離細胞をみとめる (プロキロ 4 mg 注射例)。
 - 図 7 : 精細管腔内に多くの遊離細胞をみとめる。精細管上皮は著明に菲薄となり精祖細胞および精母細胞のみの層となる。いわゆる造精現象を思わせる所見は全く認められない。遊離細胞は精母細胞に類似したものが大部分を占める (プロキロ 5 mg 注射例)。
 - 図 8 : 精細管内の精細胞の配列は全く不規則となり、精細胞が極めて少く、液胞化が著しくなる。かかる状態となると内腔には精子および遊離細胞は認められなくなる (プロキロ 5 mg, 10日注射例)。

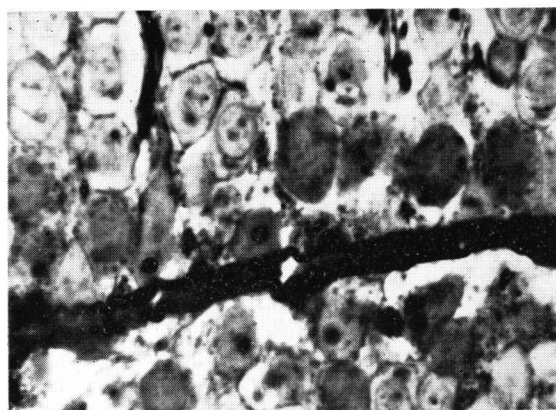
吉 武 論 文 付 図



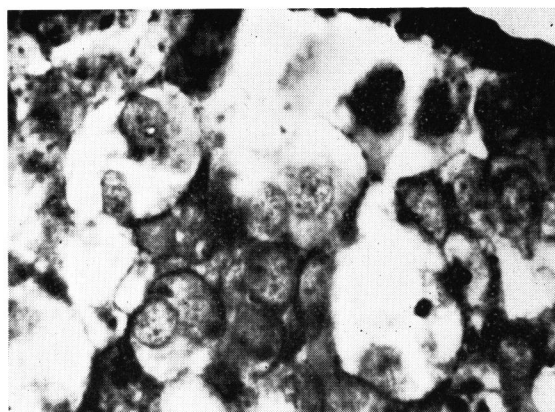
〔第 1 図〕



〔第 2 図〕

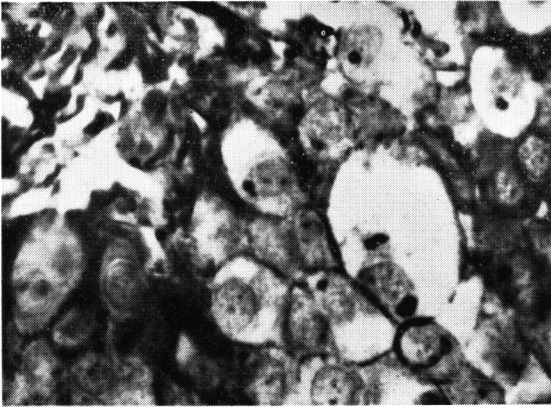


〔第 2 図〕

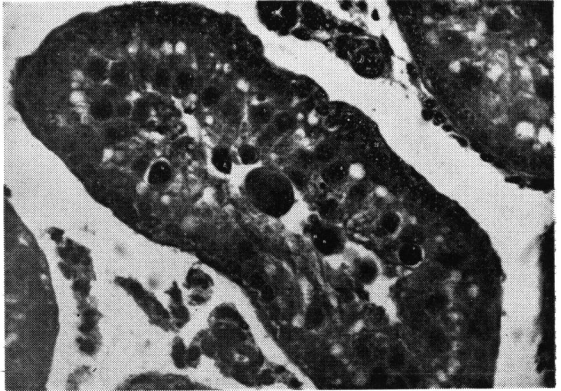


〔第 4 図〕

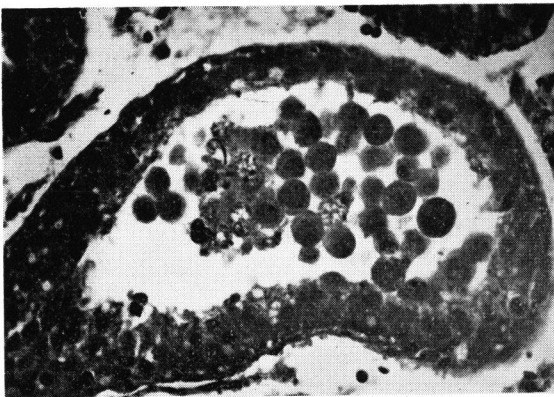
吉 武 論 文 付 図



〔第 5 図〕



〔第 6 図〕



〔第 7 図〕



〔第 8 図〕