

松下体部と身体生殖器との関係について

(雄ラットにおけるアルミナクリーム局所注入実験)

京都大学医学部外科学教室第1講座 (指導: 荒木千里教授)

姫 野 純 也

(原稿受付 39年7月29日)

Interrelation Between the Pineal Body and the Somato-Sexual Development

(Experimental Study on the Local Administration of Alumina-Cream in Male Rats)

by

JUNYA HIMENO

From the 1st Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. CHISATO ARAKI)

Since the pineal tumor sometimes causes precocious puberty, the question is raised as to whether the pineal body is related to the normal development of somato-sexual organ and also if it controls the early maturity of somatic and sexual development. Many investigations concerning the functions of the pineal body were carried out but the results obtained are inconclusive. Further research is needed to clarify whether the pineal body is an endocrine gland or a mere atrophied gland, or a remaining organ which has no importance physiologically.

This experiment was designed to study the effects of the pineal body on somato-sexual organ when the surface of the pineal body was stimulated continuously with alumina-cream. The Ss for the experiment were young male rats and the following results were obtained.

1. Six groups of male rats, from 4 to 5 weeks in age, were chosen. The rats of each group were of the same litter. They were divided into an experimental and control group, but they were raised under the same conditions. The experimental group of 12 rats were operated and the control group of 6 rats were not operated. The operation of osteoplastic craniotomy was used, and the exposed pineal body was covered with a piece of gelatin sponge absorbing alumina cream.

Four weeks after the operation the comparison was made between the operated and the non-operated group concerning physical weight and the weights of testicle, epididymis and seminal vesicle. Also testicle, epididymis, seminal vesicle and adrenal gland were examined histologically. No significant difference was found in the physical weight, and the weights of the respective organs between the two groups. Neither did the histological examination of those organs show any difference between the two groups.

2. Two male rats, 5 weeks in age, were operated by the same way. They were raised 6 and 13 weeks after the operation. And then, testicle, epididymis, seminal vesicle

and adrenal gland were examined histologically. No significant difference was found in the physical weight and the histological examination of those organs.

3. Furthermore, when the pineal body was examined histologically, it was found that the impediment was very small in the nervous system around it, which may suggest a problem of further study. There was not any damage found in the thalamus, hypothalamus and brain stem.

These results lead to the conclusion that it is very uncertain whether the pineal body controls the somato and sexual development, or it has some kind of relation to them.

緒 言

Pubertus praecox が松果体腫瘍、間脳部腫瘍の一症候群として来ることがあることは一般によく知られているが、松果体そのものが性成熟と関連を有する内分泌器官であるか、或は生理的に意義を有しない単なる退化乃至は遺残器官に過ぎないか、その機能に関しては未だ明らかでない点がある。

この問題に関して我々の教室では、福島が Pubertus praecox を伴う松果体部腫瘍の臨床例において、腫瘍は奇形腫であることが多く、Pubertus praecox の成因としてその中に潜在する Cytotrophoblastoma の Gonadotropin の分泌能を重視すると共に、視床下部に及ぼす腫瘍の緩慢な圧迫、浸潤、刺激状態をもその成因の一部として認める立場をとっている。又半田、黒沢、景山等は松果体の破壊或は完全剔出等一連の動物実験を行ないその成績を発表しているが、松果体そのものは内分泌器官とは考えられないと指摘している。

私は松果体を破壊又は剔出することなく、松果体部を直接その表面からアルミナクリームをもつて持続的に刺激した場合、如何なる影響が身体生殖器に現われるかその間の消息を調べるため、幼若雄ラットを用いて実験を行ない次の様な結果を得た。

実験材料及び実験方法

1. 実験動物

実験動物としては体重 45~60g 生後 4~5 週の雄ラットを使用した。18例(6群)を手術したもの12例、手術しない対照のもの6例に分ち手術後4週間飼育した。各群は同腹である。別に2例につき術後6週間及び13週間飼育した。

2. アルミナクリーム作製法

Kopeloff の方法により、室温において1%アンモニウム明礬水溶液に1%アンモニア水のやや過量を加

え、生じた白色沈澱を、蒸留水でその上清に Nessler 試薬でアンモニウムイオンを検出できなくなるまで洗浄し、遠心沈澱によつてコロイド状のアルミナクリームを作製した。

このアルミナクリームの中に、滅菌 スポンゼル ($2 \times 2 \times 1 \text{ mm}^3$) を浸し充分にアルミナクリームを浸透させた。

3. 麻醉法

ラボナールを使用し、体重 100g につき 5 mg を腹腔内に注入した。

4. 手術法

松果体に達するためには、既に我々の教室の景山のラットの松果体剔出法があるが、私は之に倣つて手術した。四肢平板固定後、頭頂部耳朶間の剪毛を行ない、アルコール消毒の後約 2 cm の正中皮膚切開を加え、皮下組織並びに骨膜にも及ぼし、(図A,B)に示す如

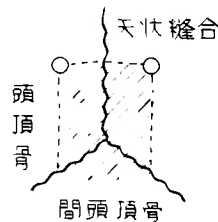


図 A

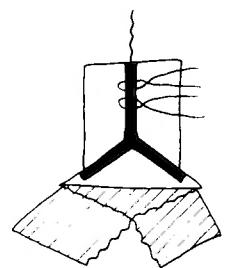


図 B

く印に骨窓を開き、点線の如く眼科用剪刀をもつて骨を切り、両側頭頂骨を後方に起こし、更に間頭頂骨を横洞を傷つけぬ様に後方に起こす。次いで矢状洞を硬脳膜と共に完全に結紮した後離断し、洞合流部側硬脳膜を後方に開くと松果体が現われる。次いでアルミナクリームを浸透させたスポンゼを松果体の前面から上面を蔽う様に挿入し、硬脳膜、骨片を旧位に復し皮膚を縫合した。

5. 飼育法

施術群，対照群何れも一例づつ同大のかごに入れ，同一場所で，オリエンタル製実験用固型飼料並びに給水瓶を使用して飼育した。

6. 検索

体重測定，次いで頸動脈切断，脱血死させた後，睪丸，副睪丸，精囊の重量を測定，又睪丸，副睪丸，精囊，副腎，松果体については Carnoy 液固定後，パラフィン包埋し，ヘマトキシリン・エオジン染色により組織学的検索を試みた。

実験成績

A. 術後4週間飼育群

1. 表Iに示される様に，術後4週間における体重増加の割合(B-A)は，手術群と対照群との間に特に差異は認められず，又睪丸，副睪丸の重量についても両者間に大した差異はない。

2. 表IIに示される様に，精囊について体重別精囊重量をとって見ると，体重に比し精囊の重量が特に異常に大であるとか，或は逆に異常に小であると思われるものはない。

3. 睪丸，副睪丸，副腎，精囊について，組織学的に比較しても特に手術群と対照群との間に変化は認められない。

睪丸については，精細管は規則正しく配列し，精子形成異常なく，精細胞系，間細胞にも著変なく睪丸の萎縮或は異常増殖と思われる様な両者間の差異は認められない(図1)。

副睪丸についても同様に細胞の発達の遅延或は過度の増殖等の異常所見は認められない(図2)。

副腎については，肉眼的に形状，大きさにについて特に異常なく，皮質(球状層，束状層，網状層)に著明な萎縮，増殖は認められない(図3)。

精囊については，上皮細胞は柱状で，核は基底部にあつて大きく，上皮細胞の扁平化や核の位置の異常等はなく，その重量に応じての発育過程も特に異常はない様で，腺腔も発達するにつれて拡がり，腺腔内のエオジンによく染まる分泌物も著明となり萎縮は認められない(図4)。

B. 術後6及び13週間飼育例

これは温度調節の失敗より実験動物を多数死亡させ

表 I 術後4週のラット体重，睪丸及び副睪丸の重量

			Body weight (g)			Testicular weight (g)		Epididymis's weight (g)	
			On Operation (A)	Killed 4 weeks (B)	(B)-(A)	g/100g		g/100g	
Operated Group	Group I	1	56	100	44	1.06	1.06	0.20	0.20
		2	56	117	61	1.46	1.25	0.37	0.32
		3	58	115	57	1.36	1.18	0.32	0.28
	Group II	4	48	105	57	1.36	1.30	0.24	0.23
		5	51	109	58	1.28	1.17	0.29	0.27
	Group III	6	45	99	54	1.26	1.27	0.20	0.20
		7	47	111	64	1.48	1.33	0.34	0.31
	Group IV	8	47	103	56	1.30	1.26	0.20	0.19
		9	48	102	54	1.36	1.33	0.26	0.26
		10	47	100	53	1.20	1.20	0.36	0.36
	Group V	11	50	101	51	1.30	1.29	0.26	0.26
	Group VI	12	46	107	61	1.32	1.23	0.36	0.34
mean					55.8	1.24		0.268	
Control Group	Group I	1	55	108	53	1.28	1.19	0.30	0.22
	Group II	2	47	103	56	1.27	1.23	0.23	0.22
	Group III	3	43	100	57	1.33	1.33	0.20	0.20
	Group IV	4	46	104	58	1.32	1.27	0.25	0.24
	Group V	5	55	105	50	1.30	1.24	0.35	0.33
	Group VI	6	47	106	59	1.34	1.26	0.32	0.30
mean					55.5	1.25		0.252	

表 II 術後4週のラットの精囊重量

Operated rat			Control rat		
	Body weight (g)	Seminal vesicks weight (g)		Body weight (g)	Seminal Vesicks weighs (g)
6	99	0.07			
1	100	0.06			
10	100	0.08	3	100	0.07
11	101	0.06			
9	102	0.05	2	103	0.07
8	103	0.18	4	104	0.08
4	105	0.09	5	105	0.10
12	107	0.17	6	106	0.14
5	109	0.18	1	108	0.24
7	111	0.21			
3	115	0.19			
2	117	0.20			

表 III 術後6週及び13週飼育例

After Operation		Body weight on operation (g)	Killed	
			Body weight (g)	Testicular weight (g)
6 ws	No. 15	46.5	121.0	1.58
13 ws	No. 16	59.0	200.3	2.51

る事故があり生き残つた2例を飼育したもの(術後6及び13週各々1頭宛)でこれに対する対照はない。

表Ⅲに見る如く体重、睪丸の重量については特に異常なく、睪丸その他の臓器についても(図5)(図6)に示す如く特に異常所見は認められない様である。

総括並びに考察

私の実験から次のことが考えられる。即ち、アルミナクリームによつて松果体のみに限局した持続的刺激が加えられ、その周囲組織に対する損傷が極めて少ないとき、その動物の身体的成長や、睪丸、副睪丸、精囊、副腎等の發育には何ら認むべき変化を生ぜず、よつて松果体そのものは、身体生殖器の發育に何ら直接の關係を有するものではないものの如く思われる。

以下実験について若干の考察を試みる。

1. 実験動物の選択について、私は次の利点から雄ラットを使用した。実験の条件をより同一のものに近づけるために、ラットは同腹の数が多く対照群を同腹のものから選び得ること。又その成長曲線は比較的安定していること。次に犬、猫に比し、松果体の位置が

頭頂部大脳の表面にあり、そのため手術が安全にしかも確実に実施し得ることであり、身体生殖器の發育に關係を有するかも知れない近接脳組織に対する損傷が極めて少なくてすむということ等である。

2. 手術法については古くは Anderson & Wolf, 脇田等、最近では永田の報告等があるが、私は当教室景山の方法に倣つた。この際矢状洞の結紮を完全に行ない硬脳膜を開くとき矢状洞及び横洞を傷つけぬ様注意深く行なえば、出血も少く血腫を生ずることもなく、手術時の死亡例は皆無に近くなる。かくして露出した松果体を直視下に確実にスポンゼルをもつて蔽うことができ、又図の如く両側大脳並びに旧位に復された硬脳膜によつてスポンゼルは固定され、術後早期にアルミナクリームを含んだままスポンゼルが移動することは考えられない。

3. 手術年齢については、生後4〜5週即ち離乳後間もない幼若ラットを用いた。勿論手術年齢はより若い方が望ましいと思われるが、しかしあまり幼若なものは手術による死亡率が高くなると考えられるし、又授乳期のものは術後1頭づつ飼育することが困難であ

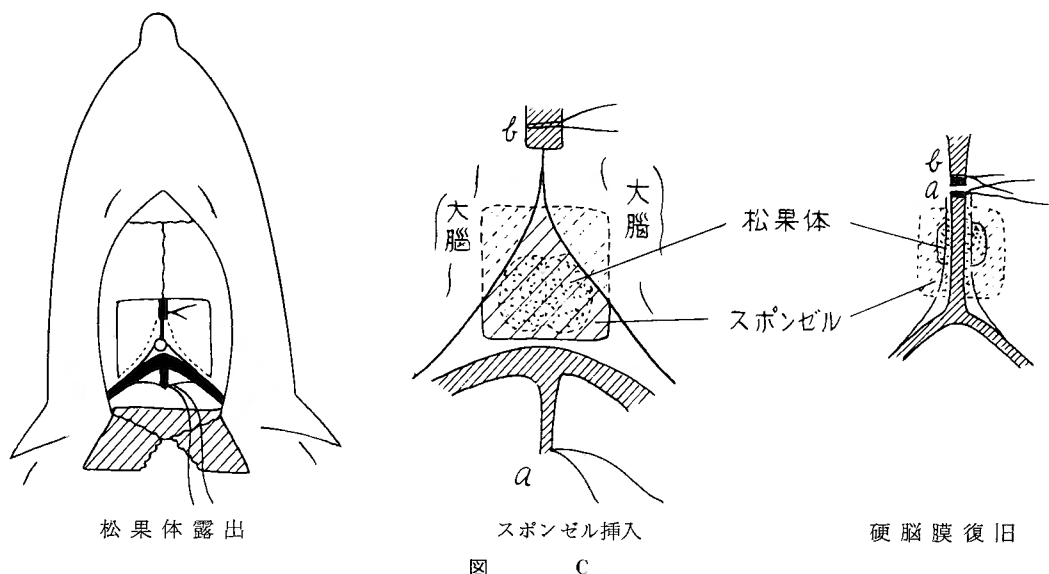


図 C

り、母ラットと同一かごにて飼育した場合、母ラットにより創部及び脳を咬みちぎられて死亡するもの多く実験には不適當である。又これまでの幾多の実験からして、生後4～5週のラットを用いて遅すぎるということはないと考えられる、

又術後4週間で比較検討したことについては、鈴木はラットの成熟過程は、生後40日前後に造精機能が開始される所謂春機発動期に入り、生後60～90日で射精機能は確立する即ち性成熟期に至るとし、又生後50日にして受胎させるラットが屢々ある。これらのことから春機発動期以前から松果体に持続的刺激を加え性成熟期の初期即ち生後8～9週(60日前後)、つまり術後4週に身体生殖器の發育について比較すれば、その發育の程度特に松果体が関係するとすれば身体生殖器の發育の遅延についての觀察に適しているのではなからうかと考え、かかる見地から本実験は行なわれたのである。

4. アルミナクリームの局所刺激性については、染色法の関係で(図7,8)において松果体周囲のアルミナクリームの存在は証明できなかったが、アルミナクリームが脳刺激作用を有することは今日一般に認められているところであり、又教室の森和夫は脳波所見に基づいてアルミナクリームにより作られた癲癇性焦点よりの放電は遠位に波及せず、注入部附近に止まることを結論している。これらのことから私の注入実験でも松果体に対する局所的、持続的刺激は目的を達したものと考えられる。

5. 損傷の範囲については(図8)に示す如く附近の組織には殆ど損傷なく、又脳室の膨大も認められなかった。

6. 松果体の機能について教室に於て、1953年の半田の雄鶏を用いての実験、1955年の黒沢の雌ラットを用いての実験、1955年の景山の雄ラットを用いての実験があるが、何れも視床下部、視床、脳幹部等は身体生殖器の發育に関連があるかも知れないが、松果体そのものはその関連性が極めて疑わしいとしている。特に景山の場合、松果体の完全剔出と周囲組織の損傷極めて僅少なき身体生殖器に何らの変化も認めず、又去勢後も松果体には何ら変化がなかつたと報じている。私の実験は別の方面からこの問題を検討したものであるが、その結果について見ると、体重については術時と術後4週の体重の差(増加)が、手術群は対照群に対し或るものは多く或るものは少なく、睾丸、副睾丸の重量についても対照群に対し或るものは大きく或るものは小さい。若し松果体が内分泌器官であり早発性身体に關係ありとするならば、体重、睾丸、副睾丸の重量について、増加が遅延するか促進するか、或は重量の平均が著しく異なるか、或は手術群と対象群のどちらかに共通の一定の傾向を示すべきである。

精囊重量は正常ラットでは、体重90gまではその發育甚だ少なく20mg前後であり、体重が90g以上になるとその重量を急速に増し、体重120gでは精囊は280mg～300mgになるといわれる。私の実験では(表Ⅱ)

に見る如く、体重に比し特に小或は特に大というものはない。これも又松果体の機能が関与するならば体重に対する精囊重量の増加に著明な遅速が示されねばならない。

睾丸、副睾丸、精囊、副腎の組織学的検索においても同じ理由から一定の傾向（萎縮、過度の増殖等）を示すべきであると考ええる。

また6及び13週飼育例については対照はないが、同時期における正常ラットに比し特に異常の發育或は萎縮がある様には思われない。

以上の諸点から松果体部にアルミナクリームによる持続性の刺激を加えたが手術群が対照群に比し、その身体生殖器の發育が著しく促進され或は抑制されているとは考えられない。

結 論

これは松果体と身体並びに生殖器の發育との関係を知る目的で松果体部にアルミナクリームを注入した実験の報告である。

実験には生後4～5週6群18例の雄ラットを用い12例を手術6例を対照とし術後同一条件下に4週間飼育した。各群は同腹である。別に2例（生後5週）を術後6及び13週飼育した。

手術は骨形成的開頭術の後、アルミナクリームを浸透させたスポンゼルをもつて松果体を蔽い、硬脳膜、骨片は日に復し創を閉じた。

4週間飼育群は手術群と対照群とについて体重、睾丸、副睾丸、精囊の重量測定及び睾丸、副睾丸、精囊、副腎、松果体部の組織学的検索を行なった。6及び13週飼育例は対照はないが体重、睾丸の重量測定並びに睾丸、副睾丸、精囊、副腎について組織学的検索を行なった。

その結果は手術群と対照群との間に特に注目すべき変化は認められず、松果体は身体生殖器の發育と特に関係ある内分泌器官とは考えられないとの結論を得た。

筆を擱くに当り、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜わり、御校閲をいただいた荒木千里教授に深い感謝を捧げます。

REFERENCES

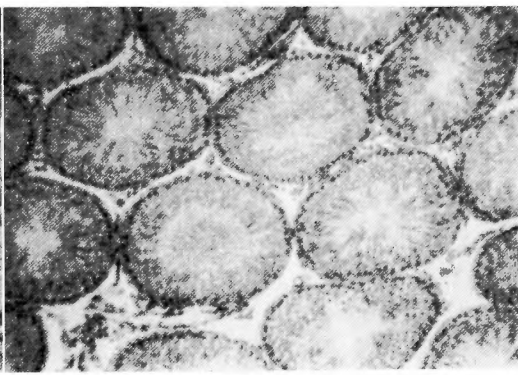
- 1) 荒木千里, 福島浩三: 間脳部腫瘍と pubertus praecox. 最新医学, **12**: 2518, 1957.
- 2) Handa, H.: Experimental studies on the function of the pineal region controlling the somatosexual development in male chickens. Acta Med. Univ. Kioto, **31**: 143, 1953.
- 3) Kurosawa, M.: The function of the pineal body and its neighboring nervous structures for the control of the somatosexual function. Experimental studies in female rats. Folia Psychiat. Neurol. Jap., **9**: 183, 1955.
- 4) Kageyama, N.: Experimental study on the interrelation between the pineal body and the hypophysis, with particular reference to the somatosexual development. Arch. Jap. Chirur., **24**: 470, 1955.
- 5) Kopeloff, L. M., Barera, S. E. and Kopeloff, N.: Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means. Am. J. Psychiat., **98**: 881, 1942.
- 6) 永田登喜雄, 山下裕基: 内分泌臓器剔出法の研究, 2. ラッテ松果腺剔出法. 日本内分泌学会雑誌, **33**: 440, 1957.
- 7) 鈴木善祐: ラッテ雄性生殖機能の成熟に伴う変化. 医学と生物学, **18**: 4, 1951.
- 8) 岡本耕造: アルミニウムの組織化学的検査法. 体質学雑誌, **13**: 66, 1944.
- 9) Anderson, D. H. & Wolf, A.: Pinelectomy in rats, with a critical survey of the literature. J. Physiol., **81**: 49, 1934.
- 10) Wakita, K.: Experimental and clinical study on the pineal body. Mitteil. Jap. Ges. f. Gyn., **38**: 835, 1943.
- 11) Mori, K.: Experimental studies on pontine epilepsy produced by injection of alumina cream in cats. Arch. Jap. Chirur., **28**: 1047, 1959.
- 12) Lowenstein, M. G.: Studies on the function of the pineal body. Exp. Med. & Surg., **10**: 135, 1952.
- 13) Weinberger, L. M. and Grant, F. C.: Precocious puberty and tumor of the hypothalamus. Arch. Int. Med., **67**: 762, 1941.
- 14) Fukushima, K.: Tumors of the diencephalon and precocious puberty. Arch. Jap. Chirur., **27**: 553, 1958.

図1 a. c. 注入後4週間飼育したラットの辜丸
(ヘマトキシリン・エオジン染色)

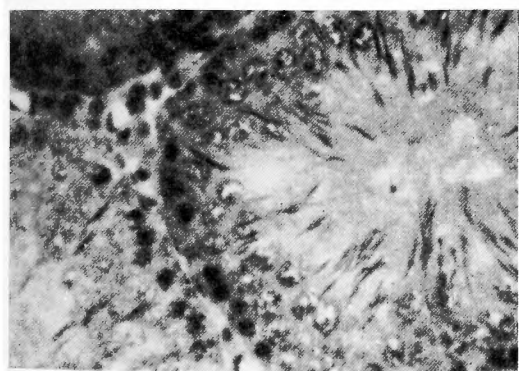
4週間飼育した対照ラットの辜丸
(ヘマトキシリン・エオジン染色)



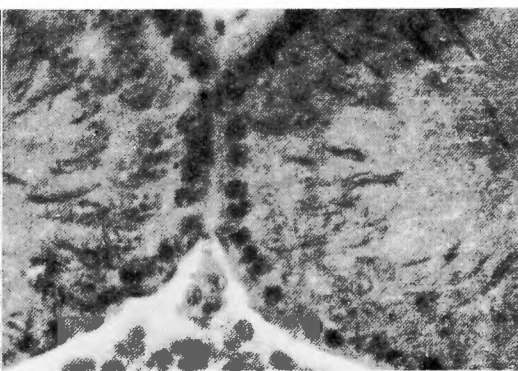
No. 11



対照 No. 5



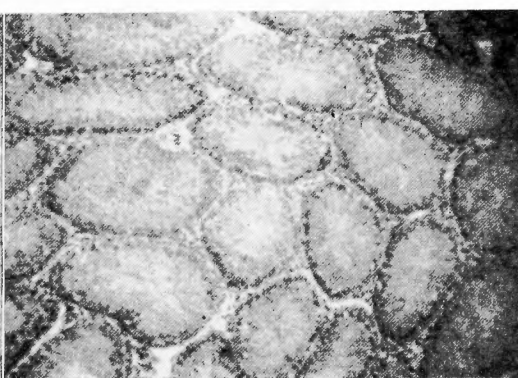
No. 11



対照 No. 5



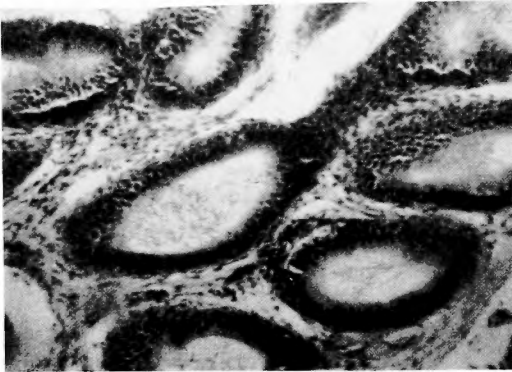
No. 12



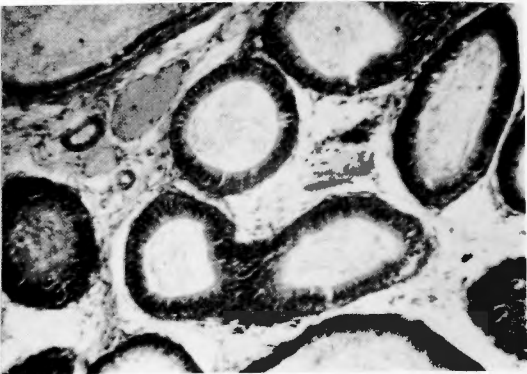
対照 No. 6

図2 術後4週間飼育したラットの副辜丸

1週間飼育した対照ラットの副辜丸



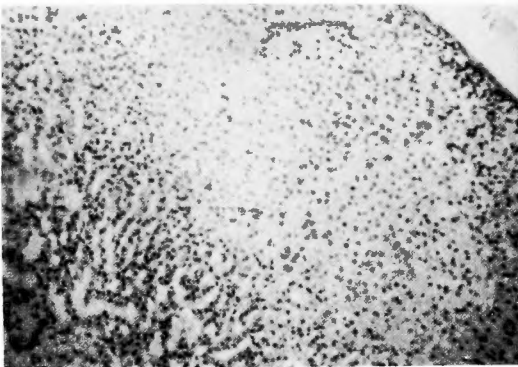
No. 12



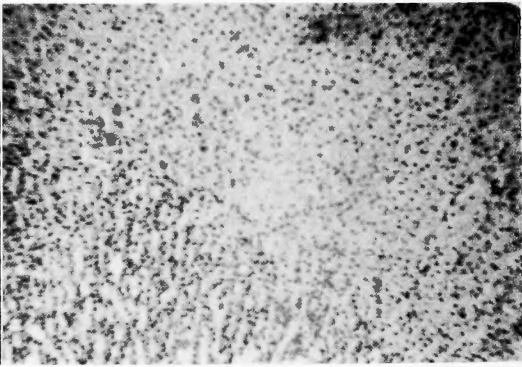
対照 No. 6

図3 術後4週間飼育したラットの副腎

4週間飼育した対照ラットの副腎



No. 12

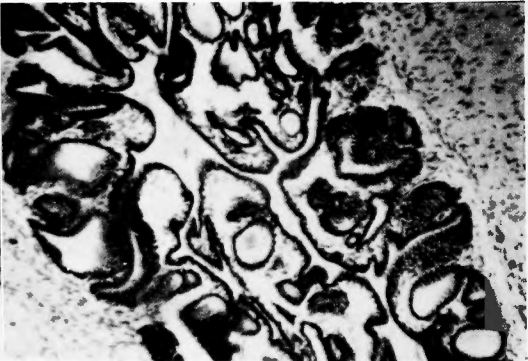


対照 No. 6

図4 精囊



No. 12

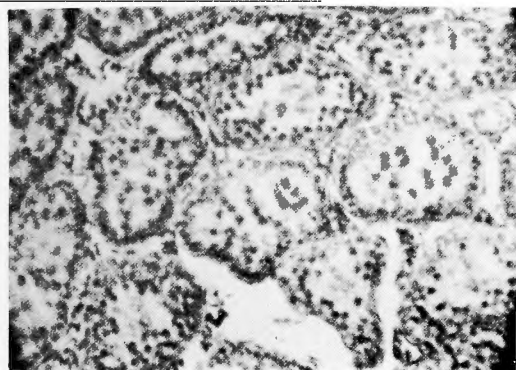


No. 3

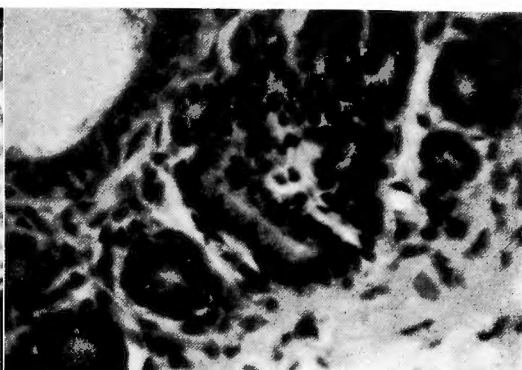
図5 術後13週飼育したラット

辜 丸

精 囊



No. 16



No. 16

副 辜 丸

副 腎



No. 16



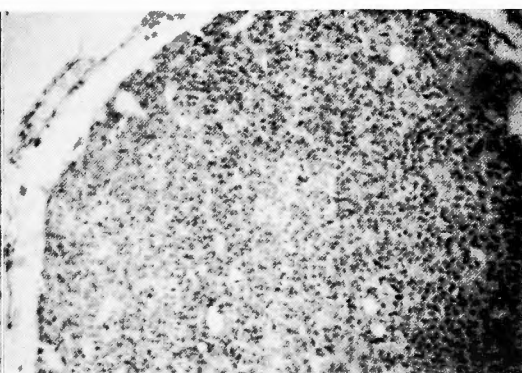
No. 16

図6 術後6週飼育したラットの辜丸

図7 術後4週の松果体

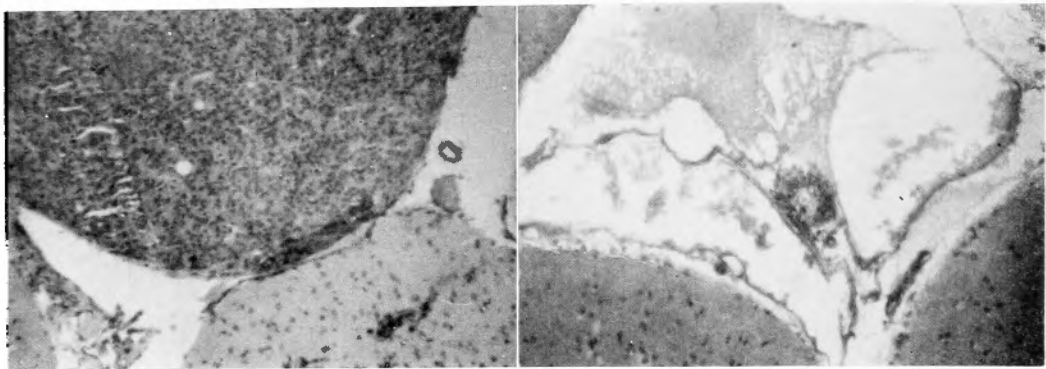


No. 15



No. 12

図 8 術後4週の松果体



No. 9

No. 9