

## ホルスタイン種子牛に認められた尿道下裂を伴う 高度に雄性化したフリーマーチンの1例

笹倉春美<sup>1)</sup> 島中みどり<sup>2)</sup> 二瓶和美<sup>3)</sup> 羽田真悟<sup>4)</sup>  
北原 豪<sup>3)†</sup> 上村俊一<sup>3)</sup>

- 1) 兵庫県農業共済組合連合会淡路基幹家畜診療所 (〒656-2126 洲本市安乎町宮野原字久友784-2)
- 2) 兵庫県農業共済組合連合会臨床研修課 (〒651-2272 神戸市西区狩場台3-9-18)
- 3) 宮崎大学農学部 (〒889-2192 宮崎市学園木花台西1-1)
- 4) 帯広畜産大学畜産学部 (〒080-8555 帯広市稲田町西2-11)

(2010年11月8日受付・2010年12月22日受理)

### 要 約

異性双子として出生し、フリーマーチンと診断された1例のホルスタイン種子牛の陰門部に長さ約10cmの尿道下裂が認められ、内股部の皮下から1対の精巣様組織が摘出された。染色体検査では、リンパ球がXX/XY (6:44)のキメラを示し、腎・脾臓組織はXXの雌型を示した。7カ月齢で病理解剖した結果、明瞭な陰茎海綿体、前立腺および精嚢腺が認められ、中腎傍管は痕跡的な索状物として残存していた。本症例は、尿道下裂と精巣逸所を伴い、泌尿生殖器が高度に雄性化したフリーマーチンであった。——キーワード：フリーマーチン，尿道下裂，雄性化。

----- 日獣会誌 64, 461~463 (2011)

牛の異性多胎では、雌胎子の92%以上に正常な性の分化が起らず、絶対的不妊症のフリーマーチンになる[1]。これには胎生期に雄胎子と雌胎子の胎膜絨毛膜血管が互いに吻合する両胎子間の血液交流が関与している[2]。そのため、リンパ球の染色体はXX/XYのキメラを示すが、臓器の染色体はXXの雌型を示す。フリーマーチンでは、外部生殖器は正常な雌にほぼ類似するが、卵巣の精巣化がさまざまな程度にみられ、雌雄両性の内部生殖器を示す例もある[3]。

いっぽう、雄の泌尿生殖器系の先天異常である尿道下裂は、尿道が陰茎亀頭の正常な位置より近位で、陰茎の腹側面が異常に開裂する[4, 5]。

今回、異性双子として出生し、フリーマーチンと診断されたホルスタイン種子牛において、尿道下裂を伴い高度の雄性化がみられた1例を遺伝学および病理学的に調査した。

### 材 料 お よ び 方 法

症例は2008年に同腹雄とともに出生し、外見上、陰

嚢や陰茎は認められなかった。また、外陰部は正常よりも下方に位置し、陰毛が6cmと長く、2cm大の陰核様の突起が認められた(図1)。本症例は、外部生殖器の特徴から子牛登記書にはフリーマーチンと記載された。4カ月齢で内股部の皮下に拇指頭大の精巣様の腫瘤を認めたため、精巣逸所を疑い、その腫瘤を摘出し、病理組織学的に検査した。その後、症例と同腹雄のリンパ球、および症例の脾臓と腎臓組織の染色体核型分析と、LAMP法(牛胚性判別試薬キット, 栄研化学㈱, 東京)によるY染色体特異的DNAの検出を行った。

### 結 果

内股部皮下から摘出した腫瘤は、左側のものが15g、右側のものが22gでいずれも未発達であったが、肉眼的には正常な精巣様組織であった。病理組織学的には左右とも潜在精巣に類似し、精子形成像の認められない精細管とそれらの間質細胞で構成されていた(図2)。

リンパ球の染色体検査結果は、XX:XY=6:44、同腹の雄個体はXX:XY=3:47であり、ともにキメ

† 連絡責任者：北原 豪 (宮崎大学農学部獣医臨床繁殖学研究室)

〒889-2192 宮崎市学園木花台西1-1 ☎ FAX 0985-58-7655 E-mail: gkitahara@cc.miyazaki-u.ac.jp

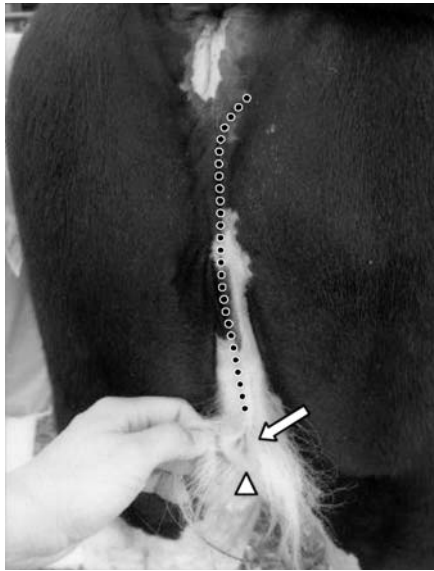


図1 外陰部所見

陰門と長い陰毛がみられ、尿道が陰門付近で裂開し（矢印）、陰核様の突起（矢頭）に繋がっていた。破線部は尿道の走行を示す。

ラであった。脾臓と腎臓の染色体検査とLAMP法では、Y染色体は認められず、XXの雌型であった。

病理解剖時の7カ月齢では、症例は体重が200kgと発育良好であった。泌尿生殖器では、外部は陰門部を裂開した尿道が陰核様の突起に繋がり、裂開した部位から排尿が認められた。内部は、ほとんど子宮への分化を認めない中腎傍管、副生殖腺様構造物、膀胱、尿道、海綿体様構造物が認められた（図3）。尿道周囲には、5cm大の尿道球腺様組織と精囊腺、前立腺、陰茎海綿体が認められた。中腎傍管と思われる索状構造物は、少量の平滑筋を持つ管状構造で、中心に認められる腔の周囲には小型の腺様構造物が多数形成されていた。

### 考 察

症例は、異性双胎で、雌様の外観からフリーマーチンと診断された。しかし、内股部皮下に精巣様の腫瘍があり、病態として三つの可能性が推察された。一つ目は、雄の生殖器奇形（通常表現型として、リンパ球および臓器染色体はXY）、二つ目は高度に雄性化したフリーマーチン（リンパ球染色体はXX/XY、臓器染色体はXX）、三つ目は妊娠初期には異性三つ子以上であった胎子のうち、雌胎子が妊娠途中で死亡吸収され、症例は残りの2頭の雄胎子の可能性（リンパ球染色体はXX/XY、臓器染色体はXY）である。本症例は、リンパ球染色体はXX/XYのキメラであったが、腎臓と脾臓組織の染色体はXXの雌型を示したことから、上記の二つ目に相当し、フリーマーチンと判定された。病理解剖では痕跡的な中

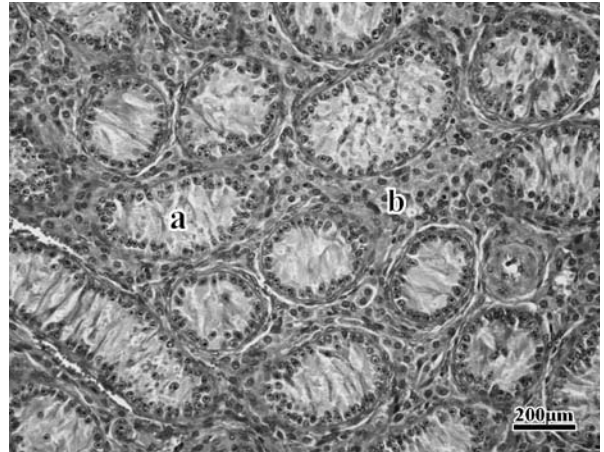


図2 精巣様腫瘍の組織像

精子形成像の認められない精細管（a）と間質細胞（b）で構成されていた。

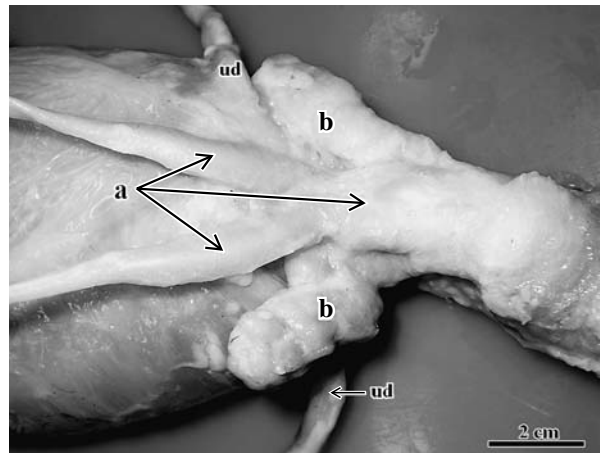


図3 泌尿生殖器の肉眼的所見

高度に子宮体への分化不全を示す中腎傍管（a）、精囊腺様構造（b）、尿管（ud）が認められた。

腎傍管以外は、高度の雄性化が認められた。

胎生期の生殖器は、雌雄共通の組織、器官によって構成される性未分化生殖器を経過した後、妊娠49日頃にそれぞれの性に分化する [6]。雌の場合、性未分化生殖器が胎子卵巣に分化し、雄ではY染色体上にある性決定領域（SRY）の存在により精巣に分化する。さらに、雌では生殖器原基が卵管、子宮、膈へと分化し、雄では胎子精巣からのアンドロゲン分泌により尿道、陰茎へと分化する [7]。異性多胎の場合、胎子期の血管吻合により、雄と雌の両胎子間で血液の交流が起こるために、雄胎子由来のY染色体上の性決定領域が未分化な雌の卵巣原基を雄性化し、フリーマーチンとなる。本症例では卵巣原基の雄性化が高度におこり、卵巣が精巣化したもので、この精巣からのアンドロゲン分泌により、泌尿生殖器が高度に雄性化したものと思われる。

本症例は、尿道が陰茎部で開口する陰茎部尿道下裂を

伴っていた。尿道下裂は、おもに雄の生殖器奇形で、胎子期のアンドロジェンの不足が原因の一つとされる [8, 9]。本症例は雄の潜在精巣における典型的な組織像に酷似していたが、正常雄と比較するとアンドロジェンの分泌が少なく、雄への分化が不完全であったと考えられる。

精巣は中腎傍管抑制因子を分泌するため、中腎傍管は子宮や膣へと分化せずに退行する [10]。本症例は、中腎傍管が子宮や膣へと分化できず、索状の遺残物として、存在した。尿道下裂を示す牛は、直腸肛門奇形、心血管奇形、潜在精巣など他の先天異常を示すものが多いが [5]、フリーマーチンとの合併症の報告はない。

本症例は、生殖器が高度に雄性化し、さらに尿道下裂と精巣逸所を伴うまれな症例であった。

#### 引用文献

- [1] Miyake Y, Yamanaka H, Deguchi E, Ishikawa T : Bovine like-sexed male twins with chromosomal chimerism, *Teratology*, 16, 169-173 (1977)
- [2] Eldridge FE, Blazak WF : Chromosomal analysis of fertile female heterosexual twins in cattle, *J Dairy Sci*, 60, 458-463 (1977)
- [3] Padula AM : The freemartin syndrome : an update, *Anim Reprod Sci*, 87, 93-109 (2005)
- [4] 浦野悦郎 : 尿道下裂の臨床的研究, *日泌尿会誌*, 51, 78-97 (1960)
- [5] 村上隆之 : 牛の尿道下裂の解剖学的検討, *日獣会誌*, 61, 931-935 (2008)
- [6] Ali A : Effect of gestational age and fetal position on the possibility and accuracy of ultrasonographic fetal gender determination in dairy cattle, *Reprod Domest Anim*, 39, 190-194 (2004)
- [7] Cabianca G, Rota A, Cozzi B, Ballarin C : Expression of AMH in female fetal intersex gonads in the bovine, *Anat Histol Embryol*, 36, 24-26 (2007)
- [8] Sata F, Kurahashi N, Ban S, Moriya K, Tanaka KD, Ishizuka M, Nakao H, Yahata Y, Imai H, Kakizaki H, Nonomura K, Kishi R : Genetic polymorphisms of 17  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 3 and the risk of hypospadias, *J Sex Med*, 7, 2729-2738 (2010)
- [9] Welsh M, Macleod DJ, Walker M, Smith LB, Sharpe RM : Critical androgen-sensitive periods of rat penis and clitoris development, *Int J Androl*, 33, 144-152 (2009)
- [10] 住 伸栄, 西崎 悟, 田中茂廣, 橋本宰昌 : 尿道下裂を呈する黒毛和種雄牛の1症例, *家畜診療*, 48, 99-103 (2001)

### Severe Masculinization of Urogenital Organs with Hypospadias in a Freemartin Holstein Calf

Harumi SASAKURA\*, Midori HATANAKA, Kazumi NIBE, Shingo HANEDA, Go KITAHARA† and Shunichi KAMIMURA

\* NOSAI Hyogo, Awaji Main Clinics, Sumoto, Hyogo, 656-2126, Japan

#### SUMMARY

A freemartin of Holstein calf (7 months old) accompanied with penile hypospadias was clinically investigated and a pair of testis-like tissue was extracted from the subcutaneous thigh. Sex chromosomal analyses showed XX/XY chimeras in the blood, whereas the XX female type was present in the kidney and spleen. Pathological examination revealed the marked spongy body of the penis, prostate gland, and vesicular gland, whereas the female gonad and müllerian duct remained as rudimentary funiculi. These findings suggested that the calf was a freemartin with hypospadias and ectopic testicles in a morphological anomaly of the urinary tracts with severe masculinization. — Key words : freemartin, hypospadias, severe masculinization.

† Correspondence to : Go KITAHARA (Miyazaki University)

1-1 Gakuen-Kibanadai Nishi, Miyazaki, 889-2192, Japan

TEL · FAX 0985-58-7655 E-mail : gkitahara@cc.miyazaki-u.ac.jp

*J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 64, 461 ~ 463 (2011)