

## 胎仔精巣および成獣精巣におけるテストステロン合成経路の解明

九州大学大学院医学研究院分子生命科学系部門性差生物学講座  
嶋 雄一, 諸橋憲一郎

精巣の間質に存在するライディッヒ細胞は、アンドロゲン（男性ホルモン）の分泌を通じてオスの性分化や精子形成、生殖機能の維持・調節に寄与する。精巣において産生される主要な性ホルモンはテストステロンであり、胎仔期の精巣と成獣の精巣はどちらもテストステロンを産生する。しかしながら、テストステロン合成の各ステップをどの細胞が担うのかは最近まで明らかになっていなかった。興味深いことに、真獣類のライディッヒ細胞は主に胎仔期に存在する胎仔型ライディッヒ細胞と出生後に出現する成獣型ライディッヒ細胞の2種類に分類されることが知られている [1]。電子顕微鏡を用いた観察結果によると、両者の間には多くの形態学的差異が存在する。例えば、胎仔型ライディッヒ細胞は複数の

細胞が集合したクラスター構造を形成し、細胞質に多数の脂肪滴を有するのに対して、成獣型ライディッヒ細胞はクラスターを形成せず、脂肪滴もほとんど認められない (図1)。このような形態学的な差異をもとに、2種類のライディッヒ細胞はともにアンドロゲンを産生するものの、性質の異なる細胞であると推測されてきた。この推測を裏付けるように、O'Shaughnessy 等は *Hsd17b3* 遺伝子が胎仔型ライディッヒ細胞には発現しておらず、成獣型ライディッヒ細胞にのみ発現していることを報告した [2]。 *Hsd17b3* 遺伝子がコードする  $17\beta$ -HSD type 3 は、テストステロン合成の最終反応を触媒する酵素であり、アンドロステンジオンの17位のカルボニル基を水酸基へと還元しテストステロンへ変換する。そのた

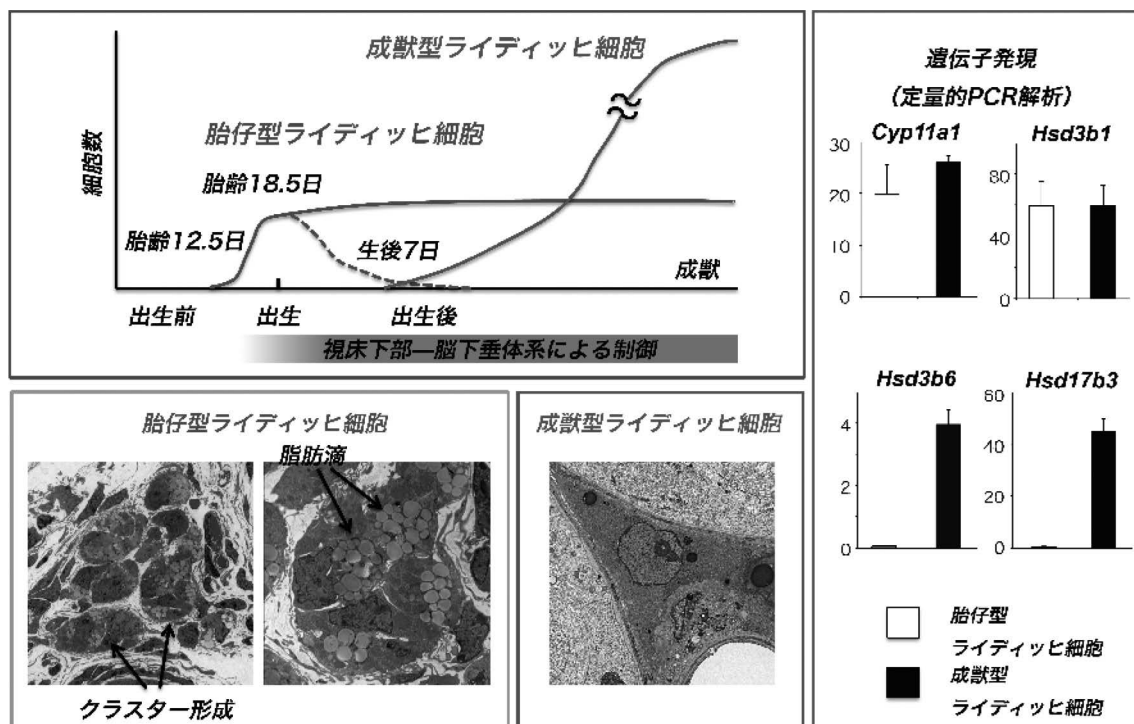


図1 胎仔型ライディッヒ細胞と成獣型ライディッヒ細胞

マウスにおいて胎仔型ライディッヒ細胞は胎齢12.5日に出現し、胎仔期を通じてその数は増加する。一方、成獣型ライディッヒ細胞は出生後7日頃に出現し急速に増加する。胎仔型ライディッヒ細胞の分化や機能は脳下垂体の制御を受けない。胎仔型ライディッヒ細胞は出生後に消失し成獣型ライディッヒ細胞に置き換わると考えられてきたが (点線)、実際には出生後の精巣にも胎仔型ライディッヒ細胞は残存している (実線)。電子顕微鏡による観察の結果、胎仔型ライディッヒ細胞には特徴的なクラスター形成や多数の脂肪滴の存在が確認された。また *Hsd17b3* や *Hsd3b6* は成獣型ライディッヒ細胞にのみ発現している。(電顕写真は筆者未発表データ、グラフは文献2より改変・引用)

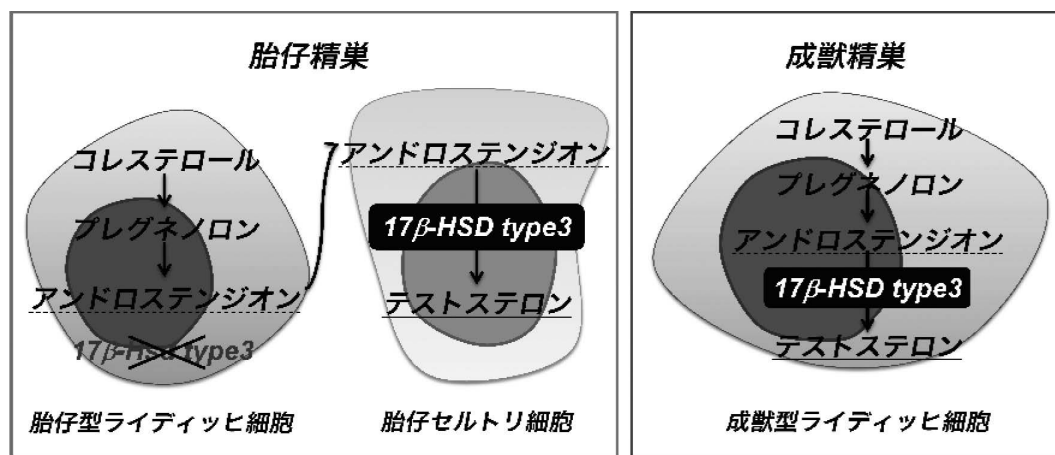


図2 胎仔精巣および成獣精巣におけるテストステロン合成経路

胎仔精巣では、胎仔型ライディッヒ細胞が $17\beta$ -HSD type3を発現していないため、アンドロステンジオンがセルトリ細胞に受け渡され、セルトリ細胞に発現する $17\beta$ -HSD type3によって最終的にテストステロンに変換される。一方、成獣型ライディッヒ細胞はテストステロン合成に必要なすべての酵素を発現しており、単独でテストステロンを合成することが可能である。

め、 $17\beta$ -HSD type3を発現しない胎仔型ライディッヒ細胞は、アンドロステンジオンを合成するもののテストステロンを産生できないと報告した。しかしながら最近、異なる観察結果が別の研究グループにより報告された。Weisser等は、ラットの胎仔型ライディッヒ細胞に $17\beta$ -HSD type3が発現しており、テストステロンを合成可能であると報告した[3]。このように結果の相反する報告がなされた原因はいくつか考えられるが、1つの可能性としては、胎仔型ライディッヒ細胞を高純度に単離することが困難であり、純粋な細胞を用いた解析が行われなかったことが挙げられる。

一方、核内受容体型の転写因子Ad4BP/SF-1は、胎仔型、成獣型両方のライディッヒ細胞に発現する転写因子であり、ステロイド産生細胞の発生・分化に必須の因子である[4]。筆者らは最近、Ad4BP/SF-1遺伝子の upstream領域に胎仔型ライディッヒ細胞特異的エンハンサーを同定し、胎仔型ライディッヒ細胞特異的にEGFPを発現するトランスジェニックマウスを作出した[5]。このマウスを用いることで、初めてセルソーティングによって高純度の胎仔型ライディッヒ細胞を単離することが可能となった。そこで、セルソーティングによって回収した胎仔型ライディッヒ細胞を用いて、ステロイドホルモン合成酵素の遺伝子発現と酵素活性を測定した。また同時に、Sox9-EGFPマウス[6]からセルソーティングによって回収した胎仔セルトリ細胞と、バーコール

密度勾配遠心によって回収した成獣型ライディッヒ細胞を用いて同様の解析を行った。その結果、マウスの胎仔精巣ではセルトリ細胞に $17\beta$ -HSD type3が発現しており、胎仔型ライディッヒ細胞で合成されたアンドロステンジオンが胎仔セルトリ細胞に受け渡され、最終的にセルトリ細胞によってテストステロンに変換されることを明らかにした[7]。一方で、成獣型ライディッヒ細胞にはテストステロン合成に必要な酵素がすべて発現しており、単独でプレグネノロンからテストステロンを合成することが可能であった(図2)。

このようなアンドロゲン合成能の違いに加えて、胎仔型ライディッヒ細胞と成獣型ライディッヒ細胞にはその他にも機能的な差異が存在する。例えば、アンドロゲン受容体(AR)は成獣型ライディッヒ細胞には発現しているが、胎仔期の胎仔型ライディッヒ細胞には発現していない。また、成獣型ライディッヒ細胞の成熟やテストステロン産生能は黄体化ホルモン(LH)に依存することが知られているが、胎仔期のテストステロン産生はLH分泌が始まる前にピークに達することや、LH受容体ノックアウトマウスにおいて胎仔型ライディッヒ細胞が正常に発生し機能することから、胎仔型ライディッヒ細胞の発生や分化はLHに依存しないことが明らかにされている[8](図1)。

筆者等が最近得たデータによれば、胎仔型ライディッヒ細胞として分化した細胞が成獣型ライディッヒ細胞に

変化することなく、また胎仔型ライディッヒ細胞は出生後も一定数が精巣間質に存在し続けるようである (図1)。すなわち、胎仔型ライディッヒ細胞と成獣型ライディッヒ細胞は進化的にも起源の異なる細胞であると推測される。また最初に述べたように、胎仔型ライディッヒ細胞が新獣類にのみ存在する点からも、生物の進化の過程でなぜ2種類のライディッヒ細胞が生じたのか、非常に興味深い点である。また、これまで出生後に消失すると考えられてきた胎仔型ライディッヒ細胞が出生後も存在し続けることから、生後の精巣においても何らかの重要な機能を果たしている可能性が推測される。今後の詳細な解析により、胎仔型ライディッヒ細胞の新たな機能が解明されることが期待される。

## 引用文献

1. Griswold SL, Behringer RR (2009) Fetal Leydig cell origin and development. *Sexual Development* 3, 1-15.
2. O'Shaughnessy PJ, Baker PJ, Heikkila M, Vainio S, McMahon AP (2000) Localization of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/17-ketosteroid reductase isoform expression in the developing mouse testis—androstenedione is the major androgen secreted by fetal/neonatal leydig cells. *Endocrinology* 141, 2631-2637.
3. Weisser J, Landreh L, Soder O, Svechnikov K (2011) Steroidogenesis and steroidogenic gene expression in postnatal fetal rat Leydig cells. *Genes Cells* 1, 663-671.
4. Honda S, Morohashi K, Nomura M, Takeya H, Kitajima M, Omura T (1993) Ad4BP regulating steroidogenic P-450 gene is a member of steroid hormone receptor superfamily. *J Biol Chem* 268, 7494-7502.
5. Shima Y, Miyabayashi K, Baba T, Otake H, Oka S, Zubair M, Morohashi K (2012) Identification of an enhancer in the Ad4BP/SF-1 gene specific for fetal Leydig cells. *Endocrinology* 153, 417-425.
6. Nel-Themaat L, Vadakkan TJ, Wang Y, Dickinson ME, Akiyama H, Behringer RR (2009) Morphometric analysis of testis cord formation in Sox9-EGFP mice. *Dev Dyn* 238, 1100-1110.
7. Shima Y, Miyabayashi K, Haraguchi S, Arakawa T, Otake H, Baba T, Matsuzaki S, Shishido Y, Akiyama H, Tachibana T, Tsutsui K, Morohashi K (2013) Contribution of Leydig and Sertoli cells to testosterone production in mouse fetal testes. *Mol Endocrinol* 27, 63-73.
8. Zhang FP, Pakarainen T, Zhu F, Poutanen M, Huhtaniemi I (2004) Molecular characterization of postnatal development of testicular steroidogenesis in luteinizing hormone receptor knockout mice. *Endocrinology* 145, 1453-1463.