トピックス

新生児・小児期の精巣機能

山梨大学大学院医学工学総合研究部（小児科学）
大山　建司

1．テストステロンとアンドロゲン受容体

生後3週から3ヵ月までの乳児期初期にかけて，男児ではLH分泌が増加し，テストステロン分泌が増加することは古くから知られている（図）．この時期にテストステロン分泌が増加しない男児では，将来の性成熟，精子形成が障害されることも明らかになっている．臨床的には，生後1～2ヵ月の血清テストステロン濃度が1 ng/ml以下の場合は精巣機能障害が強く疑われる．しかし，この時期のテストステロンの精巣内での作用については，セルトリ細胞の増加，精粗細胞の増加を示唆する報告はあるが，ほとんど明らかではない．最近，乳児期から小児期のセルトリ細胞はアンドロゲン受容体（AR）を発現していないことが明らかとなり［1］，これが乳児期にテストステロン分泌が増加しても精子形成が進行しない根拠となっている．乳児期のセルトリ細胞は大部分がARを発現していない未成熟セルトリ細胞で，4歳頃からARを発現する成熟セルトリ細胞が増加してくる（図）．セルトリ細胞にARが発現し，ライディヒ細胞からのテストステロン分泌が増加するとセルトリ細胞の抗ミュラー管ホルモン（AMH）産生は低下する［1］．セルトリ細胞にARが発現する時期は4歳から8歳頃で，FSH分泌，テストステロン分泌はきわめて少ない時期であり，セルトリ細胞の質的変化（AR発現）が始まる機序の詳細は不明である．最近，Katoらはセルトリ細胞の成熟にSF1が重要であると報告している［2］．

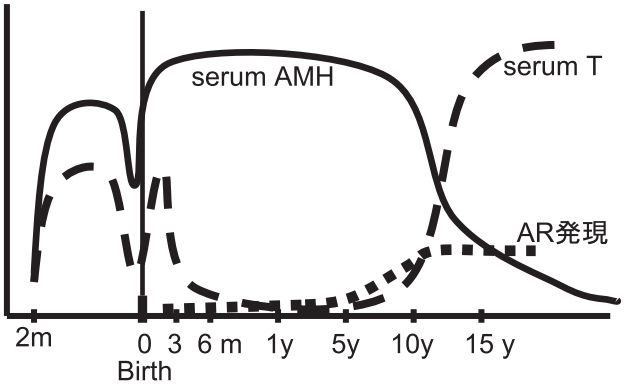

図　ヒト血清テストステロン（T），AMH濃度および精巣内アンドロゲン受容体（AR）発現の変動

2．AMH

AMHは，胎児期のミュラー管退縮と精巣下降に関与しており，男性分化には必須のホルモンである．この時期のAMH発現はFSHに依存せず，SOX9，WT1，GATA4，SF1に依存している［3］．興味深いことに，AMHは小児期にも多量に分泌されているが，テストステロン分泌が増加し性成熟が進行すると減少する［4］．AMHは未成熟セルトリ細胞から分泌されていると考えられている．セルトリ細胞にはFSH受容体が存在し，FSH刺激によりAMH分泌が増加することから，小児期のAMH分泌はFSHによって調節されていると考えられている［4，5］．一方，低ゴナドトロピン性精巣機能不全症では思春期年齢に達しても血清AMH濃度は高値を持続し，HCG/FSH補充によりAMHは低下する［4，5］．これは，テストステロン分泌の増加と成熟セルトリ細胞の増加の結果と考えられている．しかし，思春期前の健常小児ではFSH分泌はきわめて少ないにもかかわらずAMH分泌が増加していること，思春期以降はFSH分泌が増加するにもかかわらずAMH分泌は低下することを，成熟セルトリ細胞の増加と未成熟セルトリ細胞の相対的減少からだけで説明できるかは疑問である．著者は未成熟セルトリ細胞からのAMH分泌はFSHに依存していないと推測している．AMHがFSH分泌を抑制している可能性も否定できない．小児期に未成熟精巣内で高濃度に分泌されているAMHの生理作用も明らかではなく，興味深い研究テーマである．いずれにしても，性腺機能の評価が困難な小児期において，血清AMH濃度は精巣機能特にセルトリ細胞機能の評価の重要な指標である［6］．

3．ライディヒ細胞

胎児ライディヒ細胞は17β-hydroxysteroid dehydrogenase活性が低く，アンドロステンジオンからテストステロンへの転換ができない［7，8］．アンドロステンジオンは精細管内，おそらくセルトリ細胞内でテストステロンに転換される．出生後に出現する成人ライディヒ細胞は，テストステロンを産生する．前述した新生児―

乳児期初期に増加するテストステロンが成人ライディヒ細胞から分泌されているのか，この時期に分化する別のライディヒ細胞（infantile Leydig cell）が存在するのかは明らかではない．胎児ライディヒ細胞は乳児期にも存在するが，思春期前の小児精巣では，組織学的にライディヒ細胞は少数存在するだけである．そのため，小児期の血清テストステロン濃度は測定感度以下である．

4．セルトリ細胞―ライディヒ細胞―生殖細胞

発生段階の精巣形成において，前駆セルトリ細胞のセルトリ細胞への分化が必須であり，前駆ライディヒ細胞の胎児ライディヒ細胞への分化にはセルトリ細胞が必須である．始原生殖細胞の精粗細胞への分化にもセルトリ細胞は必須と考えられている．小児期の精巣においては，ライディヒ細胞はテストステロンを分泌せず，精粗細胞も精子形成サイクルに入らず，セルトリ細胞だけが活発にAMHを産生している．ライディヒ細胞にはAMH受容体が存在することも報告されている．これらのことを考え合わせると，小児精巣ではAMHがライディヒ細胞，精粗細胞に抑制的に作用している可能性が推測される．セルトリ細胞―ライディヒ細胞―生殖細胞は相互に密接な関連を有しており，AMHはその関連にかかわる重要な因子の1つと考えられる．

引用文献

1．Chemes HE, Rey RA, Nistal M, Regadera J, Musse M, Gonzalez-Peramato P, Serrano A（2008）Physiologic androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontog- eny of the androgen receptor expression in Sertoli cells. J Clin Endocrinol Metab 93, 4408-4412.

2．Kato T, Esaki M, Matsuzawa A, Ikeda Y（2012）NR5A1 is required for functional maturation of Sertoli cells during postnatal development. Reproduction 143, 663-672.

3．Lukas-Croisier C, Lasala C, Nicaud J, Bedecarras P, Kumar TR, Dutertre M, Matzuk MM, Picard JY, Josso N, Rey R（2003）Follicle-stimulating hormone increases testicular anti-mullerian hormone（AMH）production through Sertoli cell proliferation and a nonclassical cyclic adenosine 5’-monophosphate- mediated activation of the AMH gene. Mol Endocrinology 17, 550-561.

4．Boukari K, Meduri G, Brailly-Tabard S, Guibourdenche J, Ciampi ML, Massin N, Martinerie L, Picard JY, Rey R, Lombes M, Young J（2009）Lack of androgen receptor expression in Sertoli cells accounts for the absence of anti-mullerian hormone repression during early human testis development. J Clin Endocrinol Metab 94, 1818-1825.

5．Young J, Chanson P, Salenave S, Noel M, Brailly S, O’Flaherty M, Schaison G, Rey R（2005）Testicular anti-mullerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 90, 724-728.

6．Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Johannsen TH, Main KM, Picard JY, Jorgensen A, Rajpert-DeMeyts E, Juul A（2013）Amti-mullerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. Int J Endocrinol. 2013, 198698.

7．O’Shaughnessy PJ, Baker PJ, Heikkila M, Vainio S, McMahon AP（2000）Localization of 17beta-hydroysteroid dehydrogenase/17-ketosteroid reductase isoform expression in the developing mouse testis–androstenedione is the major androgen secreted by fetal/neonatal leydig cells. Endocrinol 141, 2631-2637.

8．Fluck CE, Miller WL, Auchus RJ（2003）The 17, 20-lyase activity of cytochrome p450c17 from human fetal testis favors the delta5 steroidgenic pathway. J Clin Endocrinol Metab 88, 3762-3766.