

母体副腎が胎子精巣の発達に及ぼす影響

Effects of maternal adrenals on development of fetal testis

山本雅子

麻布大学大学院獣医学研究科

Masako Yamamoto

Graduate School of Veterinary Science, Azabu University

Abstract: It is well known that the glucocorticoid inhibits the synthesis of testosterone in the testis of adult rats through glucocorticoid receptors (GR) in their testis. Because the fetal testis also has GR, it seems that the glucocorticoid may have an ability to influence the development of fetal testicular function. In the present study, to investigate the effect of maternal adrenocortical hormone on the development of fetal testis, pregnant mothers were adrenalectomy on day 6 of gestation. Testes from fetuses on days 18 to 21 of gestation were examined. In general, the fetal plasma corticosterone concentration reaches to the peak on day 18, the testosterone level shows the peak on day 19. However, both the hormone levels in fetuses from adrenalectomised mothers decreased. In the adrenalectomised group, StAR and P450scc mRNA, a factor and an enzyme in the steroidogenesis procedure, expression levels changed to respond the changes of hormones, although the level of GR and AR mRNA expression did not alter. These results indicate that the maternal glucocorticoid affects the synthesis of testosterone in the fetal testis.

1. 目的

胎生期の精巣は、ラットでは胎齢15日頃テストステロンを分泌し始め、下垂体は胎齢16日から精巣を、さらに視床下部は胎齢17日以降に下垂体-精巣をコントロールし始めることが明らかにされている。胎生期の器官発生に母体由来の副腎皮質ホルモンが関与していることはよく知られている(1-3)。また副腎皮質ホルモン(グルココルチコイド)は動物の成長と分化に重要な役割を果たしており(4,5)、その際は標的細胞が有するグルココルチコイド・レセプター (GR) を介して作用を発揮する。成体の精巣のライディッヒ細胞がGRを持っていることは立証されており(6,7)、グルココルチコイドはライディッヒ細胞の発達にも関与していると考えられている。

そこで、本実験は母体由来(経胎盤)の副腎皮質ホルモンが胎子精巣の機能的な発達にどのような作用を及ぼすかを検討することを目的とした。

2. 方法

実験動物としてWistarラットを用い、成熟雌のラットを雄と一晩同居させて、翌朝膣垢中に精子が求められた日を妊娠0日とした。妊娠6日目にエーテル麻酔下で母体の両側副

腎を除去した(ADX群)。副腎皮質ホルモンは胎盤を通過し、母体から胎子へ、あるいは胎子から母体へ輸送される。ラット胎子は胎齢16日前後までは副腎皮質ホルモン合成能力を獲得しないので、この時期以前に母体副腎を除去することによって、胎子体内に副腎皮質ホルモンが全く欠除した環境を作出

する事が出来る (8)。

胎齢 18, 19, 20 及び 21 日に母体を断頭し, 素早く胎子を取り出し, 胎子体重および精巣重量を測定した。胎子から血液を採取し, RIA 法を用いて, 血漿コルチコステロン濃度及びテストステロン濃度を測定した。

胎子精巣から RNA を抽出し, 半定量的 RT-PCR 法を用いてテストステロン合成系の因子及び酵素 (StAR, P450scc, P450_{17α}), ステロイド受容体 (GR, AR: androgen receptor) の mRNA 発現量を測定した。

3. 結果と考察

母体 ADX は胎子血漿テストステロン濃度を有意に変化させなかった。通常ラット胎子血漿テストステロンは胎齢 18 日にピークとなる (8)。本実験では胎齢 18 日は各群 1~2 個体しかホルモン測定できなかったが, 母体 ADX は胎生期のテストステロン濃度の変化を約 1 日遅らせる事が示唆された。

母体 ADX は胎齢 19 日の胎子血漿コルチコステロン濃度を有意に減少させた。正常な胎子ではコルチコステロン濃度は胎齢 19 日にピークとなる (9)。しかし, 本実験では ADX 群では 19 日に明瞭なピークが観察されなかったことから, 母体由来の副腎皮質ホルモンは胎子の精巣及び副腎のホルモン分泌能力に影響を与えることが示唆された。母体 ADX は, 胎子精巣のステロイド合成系のうち, 胎齢 20 日の StAR mRNA 発現量を増加させ, 胎齢 18 日の P450scc mRNA 発現量を減少させた。P450scc はステロイド合成系の律速段階であることから, ADX 群では胎齢 18 日にテストステロンのピークが無かったことと P450scc mRNA 発現量の減少は関連すると思われる。

一方, 精巣のステロイド・ホルモン受容体は母体 ADX による影響を受けていなかった。今後は精巣の上位中枢である視床下部及び下垂体に変化を検討する予定である。

4. 要約

成体ラット精巣にはグルココルチコイド・レセプター (GR) が存在し, グルココルチコイドは GR を介してテストステロン合成を抑制していることはよ

く知られている。胎生期精巣にも GR が存在することから, グルココルチコイドが胎子精巣の発達および機能に何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられる。そこで, 本実験は, 妊娠 6 日目に母体両側副腎を除去することによって, 胎子精巣の機能がどのように変化するかを検討することを目的とした。

妊娠 6 日に母体ラット両側副腎を除去し (ADX 群), 妊娠 18, 19, 20 及び 21 日目に剖検し, 胎子から採血し, 精巣を採取した。採取した精巣から RNA を抽出し, mRNA (StAR, P450scc, P450_{17α}, GR, AR) 発現量を半定量的 PCR 法によって定量した。また RIA 法を用いて血漿テストステロンおよびコルチコステロン濃度を測定した。

通常, 胎生末期のコルチコステロンは胎齢 19 日に, テストステロンは胎齢 18 にピークとなるが, ADX 群の胎齢 19 日のコルチコステロンのピークはピークは明瞭ではなくなり, テストステロンのピークは 1 日遅れていた。これに呼応するように, 胎齢 18 日の ADX 群の StAR 及び P450scc mRNA 発現量は変化していたが, GR および AR mRNA 発現量に変化はなかった。以上の結果から, 母体由来の副腎皮質ホルモンは胎子精巣のホルモン合成に関与していることが示唆された。

文 献

- 1) Eguchi Y. and Morikawa Y. 1968. *Anat.Rec.* 161: 163-170.
- 2) Eguchi Y et al. 1978. *Anat.Rec.* 190: 679-686.
- 3) Chiwdhury M. and Steinberger E. 1976. *J.Endocrinol.* 69: 381-384.
- 4) Stalker A, Hermo L, Antakly T. 1989. *Amr.J.Anat.* 186: 369-377.
- 5) Schmid W, Cole TJ, Blendy JA, Schultz G. 1995. *J.Steroid Biochem.Mol.Biol.*53: 33-35.
- 6) Schultz R. et al. 1993. *Mol.Cell Endocrinol. Metab.* 95: 115-120.
- 7) Monder C, Miroff Y, Marandici A, Hardy MP. 1994. *Endocrinology* 134: 1199-1204.
- 8) Komatsu K, Yamamoto M, Aishima K, Eguchi Y. *IJ.Anat.* 193: 551-557.
- 9) Cohen A. *Hormone metaqbolism Research.* 1973
- 10) Weitz J, Ward IL. 1980. *Endocrinology* 106: 306-316.