

mini-puberty が将来の生殖機能に与える影響

久留米大学医学部 解剖学講座 顕微解剖・生体形成部門
主任教授 嶋 雄一

Keywords: mini-puberty、HPG 軸、生殖腺

1.はじめに

哺乳類の生殖機能は、視床下部 (Hypothalamus)、下垂体 (pituitary)、生殖腺 (gonad) の相互作用により制御されている。この階層的な制御機構は HPG 軸と呼ばれ、生殖機能の発達・成熟の過程で 3 度活性化することが知られている。1 度目は胎児期、2 度目は幼児期、3 度目は思春期である。このうち、2 度目の活性化は思春期 (puberty) に対して mini-puberty と呼ばれている。mini-puberty は一過性の現象であるものの、将来の体の成長や体組成に影響を及ぼすことが示唆されている。また、幼児期の言語機能の発達や遊びの嗜好性の性差といった脳機能にも影響を及ぼし、長期的には、成人期の自己イメージやメンタルヘルスにも関連するとされている。最近の研究により、mini-puberty が将来の生殖機能の成熟に重要であることが示唆されていることから、本稿では、男児と女児、それぞれにおける mini-puberty の意義について概説する。

2.mini-puberty とは

mini-puberty は、当初、男児において幼児期に男性ホルモンが上昇する現象として報告された⁽¹⁾。その後の解析により、mini-puberty の時期に一致して黄体形成ホルモン (luteinizing hormone, LH) や卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone, FSH) の上昇を認めたことから、現在では、mini-puberty は幼児期に HPG 軸の一時的な活性化が起こり、これにより性ホルモン産生が上昇する現象と理解されている。

出生後のホルモン産生を詳細に測定した結果から、男児では、LH 産生が出生後 2~10 週でピークを示し、これに応じてライディッチ細胞からの男性ホルモン産生が 2~3 か月でピークを迎え、6 か月までに低レベルとなる。FSH 産生は生後 11~15 日にピークを示し 3 か月までには低下する⁽²⁾ (図-1)。一方、女児の mini-puberty におけるホルモン産生は男児と大きく異なる。女児では LH よりも FSH が高値であり、エストロゲン産生は出生後 1 か月程度でピークを示し、以降は周期的に変動する。これは、早期に形成された卵胞の成熟と退縮を反映していると考えられる。女児では、HPG 軸が活性化した状態が出生後 2~4 年

間持続する⁽²⁾ (図-2)。

3. 男児における mini-puberty の意義

男児の mini-puberty では、LH が精巣のライディッヒ細胞を刺激することにより、女児よりもはるかに多量の男性ホルモンが産生される。この時期のテストステロンの合成は、DHEA や androstenedione の合成を介さない、いわゆる backdoor 経路が優位であることが知られている⁽³⁾。男性ホルモンの産生は出生後 2~3 か月は個人差が少ないが、その後の mini-puberty の時期の男性ホルモン産生は個人差が大きい⁽⁴⁾。外生殖器の形成のうち、尿道の形成においては、胎児期の男性ホルモンによって発現を誘導される転写因子 MafB が重要な役割を果たす⁽⁵⁾。一方、陰茎海綿体の発達による陰茎の伸長は、mini-puberty におけるホルモン環境に大きな影響を受けるため、この時期のテストステロン値と最終的な陰茎長が相関することが報告されている⁽⁶⁾。また、LH によるライディッヒ細胞刺激は、テストステロンに加えて INSL3 の分泌を増加させ、精巣下降を誘導する。このため、先天性下垂体性性腺機能低下症 (Congenital hypogonadotropic hypogonadism, CHH) の男児では mini-puberty が欠損し、停留精巣を生じる。

精巣形成の初期に精巣原基へ遊走した始原生殖細胞は、セルトリ細胞に囲まれて精細管の内腔側に位置する gonocyte となる。Gonocyte は mini-puberty の時期に精細管の基底側へ移動し、精子形成幹細胞 (spermatogenic stem cell, SSC) となる。CHH 症例における停留精巣の組織学的解析の結果、SSC の減少を認めたことから、mini-puberty が SSC 形成に関与する可能性が提唱されている⁽⁷⁾。停留精巣の症例では、精巣固定手術を行っても将来の不妊のリスクが高いことが知られている。この原因として、精巣が一定期間腹腔内に存在すること自体の影響なのか、あるいは mini-puberty の欠損による SSC プールの不十分な形成が原因であるのかについては、結論は出ていない。マウスを用いた解析の結果からは、出生後 1~6 日で血中テストステロン濃度が上昇し、同時に、セルトリ細胞における FSH 受容体の発現が増加することが分かっている。しかし一方で、アンドロゲン受容体 (androgen receptor, AR) ノックアウトマウスや FSH ノックアウトマウスでは、新生児期の SSC 形成に異常を認めず、mini-puberty と SSC 形成の関与は証明されていない。

mini-puberty の時期には、FSH 刺激により精細管内のセルトリ細胞が増殖する結果、精巣容量は増加する⁽⁸⁾。しかし、セルトリ細胞における AR の発現は、1 歳以降に始まり 5 歳頃まで時間をかけて徐々に上昇するため、mini-puberty におけるテストステロン濃度の上昇はセルトリ細胞の分化を誘導せず、成熟精子の産生も起こらない、と考えられている⁽⁹⁾。

mini-puberty によるテストステロンの産生上昇は、脳内アロマターゼによるエストロゲン産生を増加させ、男児特異的な神経回路の形成を誘導する。ヒトでは、mini-puberty が幼児期の言語能力の発達や、遊びの嗜好性の性差形成（男児特有の遊びの好み）に影響することが報告されている⁽¹⁰⁾。マウスの解析結果も mini-puberty の機能的重要性を支持しており、胎仔期および新生仔期のテストステロン濃度が、将来のオス特異的な超音波発声によるメスへの求愛の頻度及び強度に影響を及ぼすことが報告されている⁽¹¹⁾。

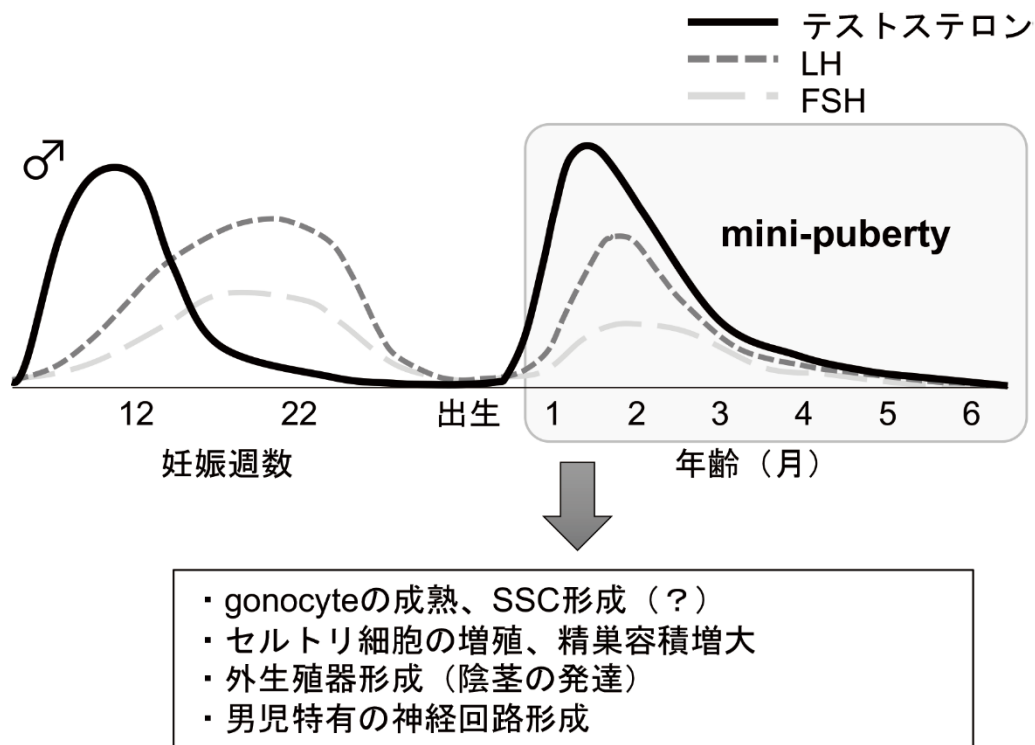


図-1：ヒト男児におけるテストステロン、LH、FSHの濃度変化と mini-puberty の生理的意義

(Lanciotti L, et al., *Front Endocrinol* 9:410 より一部改変)

4. 女児における mini-puberty の意義

ヒトでは、卵巣における卵巣の予備能（原始卵胞のストック）は、胎児期に胎盤が産生するエストロゲンにより形成される。詳細な組織学的解析の結果から、胎児卵巣における原始卵胞の形成は妊娠 13 週以前に始まり、34 週には 680,000 個に達するとされている⁽¹²⁾。その後原始卵胞の数は、少なくとも出生後 8 週までは大きく変化しない。つまり、卵胞のストックは出生時には既に形成されており、mini-puberty との関連は少ないと考えられている。

一方、マウスを用いた研究からは、ヒト組織の観察結果と異なる仮説が提唱さ

れている。細胞系譜追跡実験の結果から、顆粒層細胞の遊走と原始卵胞の形成には、胎児期と新生児期の2つのピークがあることが分かっている。胎児期に形成された卵胞は卵巣の髄質に位置し、このうち比較的大きな卵胞の大部分が閉鎖卵胞となるものの、一部は出生後 mini-puberty の時期に発達し、いわゆる first follicular wave を形成するとされている。first follicular wave は、思春期以前に周期的なエストロゲン産生を誘導し、女性生殖器の発達に関与する(後述)とともに、思春期以降に起こる最初の排卵に寄与すると考えられている(図-2) (ただし、ヒトでは first follicular wave によって成長した卵胞が排卵に至ることはない、とう説が有力である)。一方、新生仔期(マウスにおける mini-puberty に相当する時期)に形成された原始卵胞は卵巣の表層近くに位置し、これらの原始卵胞は閉経にいたるまで、周期的な排卵を起こすための卵胞ストックとして機能すると推測されている⁽¹³⁾。この結果は、少なくともマウスにおいて、mini-puberty が卵巣予備能形成と関連する可能性を示唆しており、早発卵巣不全(早発閉経)の病態解明の観点から、今後より詳細なメカニズムの解明が期待される。

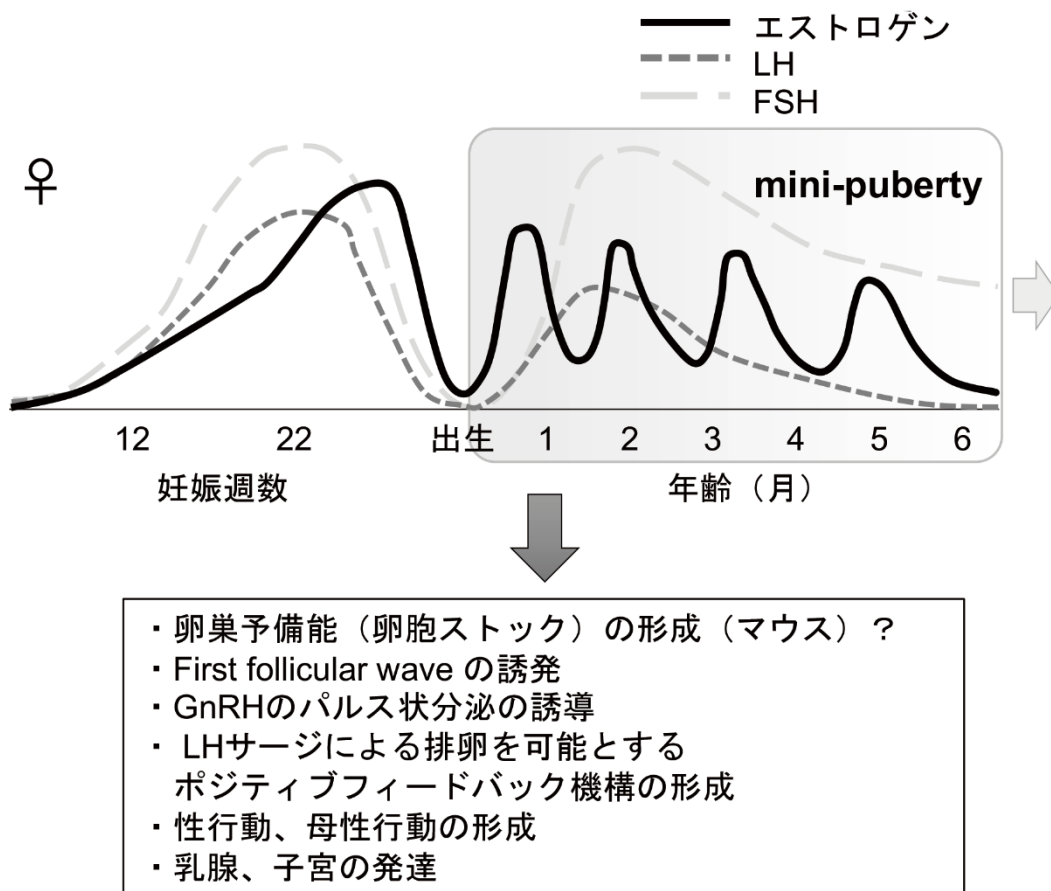


図-2: ヒト女兒におけるエストロゲン、LH、FSHの濃度変化と mini-pubertyの生理的意義

(Lanciotti L, et al., *Front Endocrinol* 9:410 より一部改変)

男児と比較して、女児における **mini-puberty** の生理的意義は長らく不明であった。しかし最近の研究から、**first follicular wave** によるエストロゲンの上昇が、メスの生殖機能に関わる様々な組織の形態的・機能的な発達を促進することが明らかになりつつある。例えば、思春期前のエストロゲン産生の上昇は、**GnRH** ニューロンに作用して **GnRH** のパルス状分泌を誘導する⁽¹⁴⁾。また、**preoptic area (POA)** のキスペプチンニューロンにも作用してその発達を促し、メスの性行動や母性行動を形成することが報告されている⁽¹⁵⁾。さらに、乳腺や子宮の発達を促進することも報告されている⁽¹⁶⁾。

5. 結語

これまでの研究から、**mini-puberty** が思春期以降の様々な生理機能の発達・成熟に関与することが示唆されているが、全ての現象について厳密な意味で仮説が立証されたとは言い難い。これは一重に、時間を隔てた事象の因果関係を証明することが、(特にヒトにおいて) 困難であるという点に起因する。一過的な現象が将来の生理機能に影響する現象は「刷り込み」として知られており、**mini-puberty** も一種の「刷り込み」を誘導すると考えれば、この現象の背後で、DNAメチル化をはじめとするエピジェネティックなメカニズムが機能していると予想され、今後は、組織レベル、細胞レベルでの詳細な解析が求められる。また、**mini-puberty** の研究においてはモデル動物の解析が不可欠であるが、特に齧歯類では、妊娠期間や胎盤の機能、性ホルモン産生経路など、ヒトと異なる点が多いことが知られている。今後の研究においては、このような動物種間の差異を考慮に入れた慎重な解析が必要であると思われる。

参考文献

1. Forest MG, Cathiard AM, Bertrand JA. Evidence of testicular activity in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;37(1):148-51.
2. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Penta L, Esposito S. Up-To-Date Review About Minipuberty and Overview on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Activation in Fetal and Neonatal Life. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:410.
3. Dhayat NA, Dick B, Frey BM, d'Uscio CH, Vogt B, Fluck CE. Androgen biosynthesis during minipuberty favors the backdoor pathway over the classic pathway: Insights into enzyme activities and steroid fluxes in healthy infants during the first year of life from the urinary steroid metabolome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165(Pt B):312-22.
4. Becker M, Oehler K, Partsch CJ, Ulmen U, Schmutzler R, Cammann H, et al. Hormonal 'minipuberty' influences the somatic development of boys but not of girls up to the age of 6 years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(5):694-701.
5. Suzuki K, Numata T, Suzuki H, Raga DD, Ipulan LA, Yokoyama C, et al. Sexually dimorphic expression of *Mafb* regulates masculinization of the embryonic urethral formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(46):16407-12.
6. Boas M, Boisen KA, Virtanen HE, Kaleva M, Suomi AM, Schmidt IM, et al. Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(1):125-9.
7. Burton E, Abeydeera SA, Sarila G, Cho HJ, Wu S, Tien MY, et al. The role of gonadotrophins in gonocyte transformation during minipuberty. *Pediatr Surg Int.* 2020;36(11):1379-85.
8. Cortes D, Muller J, Skakkebaek NE. Proliferation of Sertoli cells during development of the human testis assessed by stereological methods. *Int J Androl.* 1987;10(4):589-96.
9. Chemes HE, Rey RA, Nistal M, Regadera J, Musse M, Gonzalez-Peramato P, et al. Physiological androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in Sertoli cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4408-12.
10. Lucaccioni L, Trevisani V, Boncompagni A, Marrozzini L, Berardi A, Iughetti L. Minipuberty: Looking Back to Understand Moving Forward. *Front Pediatr.* 2020;8:6122-35.
11. Kikusui T, Shima Y, Sonobe M, Yoshida Y, Nagasawa M, Nomoto K, et al. Testosterone regulates the emission of ultrasonic vocalizations and mounting behavior during different developmental periods in mice. *Dev Psychobiol.* 2021;63(4):725-33.

12. Forabosco A, Sforza C. Establishment of ovarian reserve: a quantitative morphometric study of the developing human ovary. *Fertil Steril*. 2007;88(3):675-83.
13. Mork L, Maatouk DM, McMahon JA, Guo JJ, Zhang P, McMahon AP, et al. Temporal differences in granulosa cell specification in the ovary reflect distinct follicle fates in mice. *Biol Reprod*. 2012;86(2):37.
14. Franceschini I, Desroziers E. Development and Aging of the Kisspeptin-GPR54 System in the Mammalian Brain: What are the Impacts on Female Reproductive Function? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:22.
15. Brock O, Baum MJ, Bakker J. The development of female sexual behavior requires prepubertal estradiol. *J Neurosci*. 2011;31(15):5574-8.
16. Devillers MM, Mhaouty-Kodja S, Guigon CJ. Deciphering the Roles & Regulation of Estradiol Signaling during Female Mini-Puberty: Insights from Mouse Models. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22).