総説

精巣機能のパラクリン調節

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科¹⁾, 東京医科歯科大学医学部泌尿器科²⁾吉田 謙一郎¹⁾, 大島 博幸²⁾

The Regulation of Testicular Function By Paracrine Mechanism

Ken-ichiro YOSHIDA¹⁾ and Hiroyuki OSHIMA²⁾Department of Urology, Saitama Medical Center of Saitama Medical School¹⁾ andFaculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University²⁾

It is well accepted that testicular function is controlled by gonadotropins. Androgen secretion is regulated by LH, whereas spermatogenesis is controlled by FSH and locally produced androgens. However, evidence has accumulated to indicate that this extratesticular control system is modulated by equally important intratesticular cell-cell interactions. The study of this local control system has received major impetus from the development techniques which have allowed isolation and culture of purified testicular cells and has revealed that testicular cells respond to previously unexpected variable humoral factors which are produced by testicular cells themselves, namely testicular paracrinology. Numerous reviews with regard to cell-cell interactions have been published. In this paper, we attempted to summarize recent topics of para and autocrinology of testicular androgen biosynthesis and spermatogenesis.

Keywords: paracrinology, androgen biosynthesis, spermatogenesis

はじめに

従来、精巣機能は視床下部・下垂体系により一元的に支配されると考えられてきた。しかしながら臨床例において、例えばゴナドトロピン投与により造精機能の導入に成功した低ゴナドトロピン性性腺不全症例が、アンドロゲンの補充療法のみにも造精機能の継続を示す症例がみられるなど、精巣機能を上位中枢からの一元的支配では説明されない症例も存在する。これは精巣局所における機能の維持機構の存在を示唆するものであるが、近年細胞分離技術と培養法の進歩により、この機構の存在が裏付けられた。すなわち物質の精製、分析、検出法の発達と、これを支持し応用する免疫学、ならびに分子生物学的手法により精巣内構成細胞が産生するサイトカイン、成長因子など数多くの物質が同定され、さらにこれらの物質を精巣の構成細胞の培養系に添加することにより、下垂体ホルモンとは異なる作用機序で、細胞機能の調節を行うことが明らかにされた。具体的に言えば精巣を構成するLeydig細胞、マクロファージ、筋様細胞、Sertoli細胞、あるいは生殖細胞などが産生する物質の中に、直接的・間接的にこれらの細胞群の機能を調節する物質が存在し、これらの物質により精巣局所においてもアンドロゲン生成や造精機能の調節が行われるということが明らかにされた訳である。この機構には2つの作用機序が存在する。1つはパラクリン（傍分泌）作用と呼ばれるもので、精巣の構成細胞の産生物質による周囲細胞組織への直接・間接作用による

細胞機能の調節作用を言い, 他はオートクリン (自分泌) 作用と呼ばれるもので, 自らの産生物質による産生細胞自体への機能調節を言う。かかる物質の多くは精巣内構成細胞による細胞間相互作用として, 齧歯類を中心とした実験的研究から報告¹²⁾されているが, ここではパラクリン・オートクリン作用について, その視点を精巣におけるアンドロゲン生成と造精機能の調節におき論ずることとする。

1. 精巣構造の特異性

精巣はその組織構造から間質と精細管に2分される。前者にはリンパ系, 血管系が存在し, アンドロゲンを生成するLeydig細胞もここに存在する。精細管管壁は一層からなる筋様細胞で覆われ, この内側には基底膜が存在する。精細管内には基底膜に接してSertoli細胞が存在し, Sertoli細胞間の結合 (tight junction) により血液精巣関門が形成される。血液精巣関門は間質と精細管管腔間の物質の流入を制限する。この結果, 精細管は基底膜を介し間質との物質通過の可能な管壁に近い部分 (basal compartment) と, 血液精巣関門により間質とは隔絶された内腔側の部分 (adluminal compartment) とに分けられる。前者には精祖細胞が存在し, 後者には精祖細胞を除く全ての生殖細胞が存在する。筋様細胞の細胞間の一部には間隙があり, 基底膜には一種の小孔が存在する。これらの間隙と小孔を通し, 間質とSertoli細胞, 精祖細胞との間のコミュニケーションがなされる (図1)。

図1 精巣構造の特異性

→: パラクリン物質の移動を示す。

→: 細胞間結合を示す。

精祖細胞は間質側および筋様細胞からの影響を受け得るが, 他の生殖細胞はSertoli細胞からのみ影響を受ける。

筋様細胞間には細胞間に間隙の存在する部分があり, その精細管側に存在する基底膜にも小孔が存在しており, これらを通して間質側と精細管側の細胞間相互作用がなされる。

2. 精巣内で産生されるパラクリン・オートクリン物質

パラクリン・オートクリン物質を産生する精巣内構成細胞としてマクロファージ, Leydig細胞, 筋様細胞, Sertoli細胞, 生殖細胞があげられる。パラクリン物質にはオートクリン作用を同時に示すもの, あるいは同一のパラクリン・オートクリン物質が他の異なる細胞群からも産生されるなど, 精巣内における細胞間の相互作用は極めて複雑な様相を呈する。現在, 精巣組織内においてパラクリン・オートクリン物質として免疫組織化学的に, あるいは分子生物学的にその存在が確認され, かつその作用が検討されているものを表1に示す。

表1 精巣内構成細胞の産生するパラクリン・オートクリン物質とその標的細胞

産生物質	産生細胞	標的細胞
成長因子		
アクチビン	Leydig細胞, Sertoli 細胞	Leydig細胞, 生殖細胞
インヒビン	Leydig細胞, Sertoli 細胞	Leydig細胞, 生殖細胞
IGF-I	Leydig細胞, 筋様細胞, Sertoli 細胞	Leydig細胞, Sertoli 細胞, 生殖細胞
TGF- α	Leydig細胞, 筋様細胞, Sertoli 細胞	Leydig細胞, Sertoli 細胞
TGF- β	筋様細胞, Sertoli 細胞	Leydig細胞
bPGF	Sertoli 細胞	Sertoli 細胞
NGF	生殖細胞	Sertoli 細胞
SCGF	Sertoli 細胞	生殖細胞
サイトカイン		
IL-1	Sertoli 細胞, マクロファージ	Leydig細胞, 生殖細胞
IL-2	Sertoli 細胞	Leydig細胞
INF- γ	マクロファージ	Leydig細胞
TNF	マクロファージ	Leydig細胞
ペプチドホルモン		
オピオイド	Leydig細胞, Sertoli 細胞	Leydig細胞, Sertoli 細胞
ACTH	Leydig細胞	Leydig細胞, Sertoli 細胞
α -MSH	Leydig細胞	Leydig細胞, Sertoli 細胞
ANF	Leydig細胞	?
angiotensin II	Leydig細胞, 生殖細胞	?
oxytocin	Leydig細胞, Sertoli 細胞	筋様細胞(?)
放出ホルモン		
LHRH	Sertoli 細胞	Leydig細胞
CRF	Leydig細胞, 生殖細胞	Leydig細胞
ステロイドホルモン		
アンドロゲン	Leydig細胞	Leydig細胞, Sertoli 細胞
エストロゲン	Leydig細胞, Sertoli 細胞	Leydig細胞

a. アンドロゲン生成の精巣内調節機構

アンドロゲンは主としてLeydig細胞で生成される。Leydig細胞にはLH/hCGに対する受容体の他に, サイトカインであるinterleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) などに対する受容体, オピオイドに対する受容体, 成長因子であるinsulin-like growth factor-I (IGF-I), transforming growth factor- α

(TGF- α), TGF- β , アクチビン, インヒビンなどに対する受容体, さらにLHRHに対する受容体などが存在する⁹⁾。これらの受容体のリガンドとなる物質はSertoli細胞, Leydig細胞, 筋様細胞, マクロファージなどで産生されており, このためLeydig細胞機能は上記のリガンドに対するLeydig細胞自身の受容体産生能に加え, リガンドの産生細胞の機能にも影響される。

1) マクロファージによるパラクリン調節

ラット精巣の間質にはその細胞数の20%に及ぶマクロファージが存在する³⁾。このマクロファージは活性化するとTNF- α , IL-1などのサイトカインを産生する⁴⁾⁵⁾。in vitroにおいてLeydig細胞にTNF- α を作用させるとアンドロゲン生成は増加するが, hCG処理にてアンドロゲン生成能が最大限に高まった状態ではTNF- α はアンドロゲン生成を低下させる⁶⁾。後者の機序として, コレステロールあるいは22R-水酸化コレステロールの生成阻害が考えられている⁷⁾。IL-1には α 型と β 型が存在する。前者はアンドロゲン生成に関し特別な作用を示さず, 後述する様に精祖細胞の増殖に関与するとされる物質である。これに対し β 型はLeydig細胞に対しアンドロゲン生成を高める作用を有する⁸⁾。一方, IL-1 β はTNF- α と同様, hCG処理でアンドロゲン生成能を最大限に高めた状態においてはその生成を阻害する⁹⁾。この阻害部位としてC₁₇₋₂₀側鎖切断酵素や17 α -水酸化酵素が示唆されている⁸⁾。アンドロゲン生成に関与するサイトカインとしては他にIL-2, interferon- γ (INF- γ)があげられる。これらの物質はアンドロゲン生成の抑制作用を示すが, その作用部位として, 前者はC₂₀₋₂₂側鎖切断酵素, 後者はこれよりコレステロール側の代謝酵素であることが示唆されている⁹⁾。

2) 筋様細胞によるパラクリン調節

筋様細胞では成長因子であるIGF-I, TGF- α , TGF- β が産生される。前2者はアンドロゲン生成の増加作用を有するが, TGF- β は抑制作用を示す¹⁰⁾¹¹⁾。その機序としてIGF-I, TGF- α はLeydig細胞におけるLH/hCGの受容体数を増加させる。かつIGF-Iはアンドロゲン生成に関与する酵素群活性を増加させ, TGF- α はLHと相乗的にcAMPの産生を増加させる。これに対しTGF- β はLeydig細胞におけるLH/hCGの結合量を低下させ, cAMPの産生を低下させ, 低濃度であれば Δ^5 -3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素の活性を増加させるが, 高濃度ではC₂₀₋₂₂側鎖切断酵素の活性低下をおこし, プレグネノロンの生成を低下させる。

3) Sertoli細胞の産生物質によるパラクリン調節

Sertoli細胞では筋様細胞と同様の成長因子を産生するとともに, サイトカインとしてIL-2の産生を行ないLeydig細胞におけるアンドロゲン生成に関与する。一方産生されたTGF- α はFSHで導入されたSertoli細胞自身のアロマターゼ活性を抑制し, 精巣局所におけるエストロゲン生成をおさえる¹³⁾。インヒビン, アクチビンもアンドロゲン生成に影響を与える。前者はcAMPを介しアンドロゲン生成を促進し, 後者は抑制する¹⁴⁾。Sertoli細胞の培養液中に産生される蛋白にもアンドロゲン生成に関与する物質が存在する。ラットにおいては35日齢以前の精巣ではアンドロゲン生成の阻害物質は検出されないが, その後の日齢では検出されstage VIII-X Iでその生成が高まる¹⁵⁾。その一方, アンドロゲン生成を高める物質も報告されている。これは複数個存在する。1つはSertoli cell factor (SCF) と呼ばれるもので, FSHやcAMP投与にて産生が高まる分子量10-30kDaの物質¹⁶⁾であり, また1つはマウスのLeydig細胞腫で発見されたもので, 80kDaの分子量を有しプロゲステロンの生成を高めるものであり¹⁷⁾, 他の1つは分子量13kDaのコンカナバリンA非親和性, 非耐熱性蛋白で, アンドロゲン生成の増加にcAMPの増加を伴うものである¹⁸⁾。basic fibroblast growth factor (bFGF)もSertoli細胞が産生するLeydig細胞に対するパラクリン物質とし, ブタ精巣のLeydig細胞のアロマターゼ活性を増強し, Δ^5 -3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素活性を低下させると報告されている¹⁹⁾。この他, LHRH受容体はラットのLeydig細胞で発現しており, LHRH様物質はSertoli細胞

で産生されている²⁰⁾。しかしながらアンドロゲン生成に対する作用については β -エンドルフィンを経る作用を除けば、その直接作用については不明である。

4) 生殖細胞によるパラクリン調節

生殖細胞によるアンドロゲン生成の調節はLeydig細胞への直接作用ではなく、生殖細胞のstageと関連したSertoli細胞機能による作用と考えられる。例えばSertoli細胞で産生されるIL-1は前述のごとくアンドロゲン生成に関するが、この生成はstage VII-VIIIで最も低下することが知られている²¹⁾。

5) Leydig細胞によるオートクリン調節

オートクリン物質としては成長因子の他、proopiomelanocortin (POMC)、CRFがあげられる。POMC由来の β -エンドルフィンアンドロゲン生成を抑制する。一方、POMC産生はhCGにより増加し、アンドロゲン、グルココルチコイド、LHRHなどの投与にて低下する¹⁾。CRFは β -エンドルフィンの産生を高める作用を有するが、このためアンドロゲン生成は抑制される²²⁾。

b. 造精機能に関するパラクリン調節

精祖細胞にはFSH受容体が存在するが、他の生殖細胞にはアンドロゲン受容体もFSH受容体も存在しない²³⁾。さらに精祖細胞を除く全ての生殖細胞は血液精巣関門により一般的体内環境から隔絶されていることを考えると、生殖細胞に対するパラクリン作用は精祖細胞と、それ以外に対するものに分けて論ずるのが妥当であろう。前者はSertoli細胞からの産生物質の影響に加え、間質側細胞群からの影響も受けるが、後者はSertoli細胞機能のみに影響されることになる。Sertoli細胞機能は多彩である(図2)。このうち造精機能に関連するパラクリン物質としてインヒビン、アクチビン、TGF- α 、TGF- β 、IGF-I、Sertoli cell secreted growth factor (SCSGF)、IL-1 α などがあげられる。なおこれらの成長因子の一部は既述のようにマクロファージ、Leydig細胞、筋様細胞でも産生される。

図2 Sertoli細胞の産生物質の分泌極性とその作用
各矢印は分泌される方向を示す。

- ：物質移送に関する産生物質
 - androgen binding protein (ABP)：アンドロゲンの移送
 - トランスフェリン：鉄の移送
 - セルロプラスミン：銅の移送
 - sulfated glycoprotein-1 (SGP 1)：脂質の移送
 - testibumin (精細管内アルブミン様物質)：各種物質の移動
- ➡：細胞構築に関する物質
 - α 2-マクログロブリン：蛋白分解酵素の不活化
 - Sertoli細胞の細胞間結合に関与
 - testin：Sertoli細胞と生殖細胞の細胞間結合に関与
 - plasminogen activator：血液精巣関門の調節
- ⇨：基底膜のマトリックス形成に関する物質
 - コラーゲン, laminin, proteoglycan, fibronectin
- ⇨：細胞機能調節 (パラクリン物質)
 - インヒビン, アクチビン, IGF-I, IL-1, TGF- α , TGF- β , Sertoli cell secreted growth factor (SCSGF)
 - (その役割については本文参照)

a) 精祖細胞に対するパラクリン作用

インヒビン, アクチビンはSertoli細胞のみならずLeydig細胞でも産生される。これらは前述のごとくアンドロゲン生成に対しパラクリン・オートクリン作用を示すが, 生殖細胞へもパラクリン作用を示す。このことはインヒビンは全ての分化段階の生殖細胞に結合し得ること, アクチビン受容体は厚糸期精母細胞, 精子細胞に存在するものと, 精祖細胞に存在するものの2種類が存在する²³⁾²⁴⁾ことから推測される。事実in vivoにおいてもインヒビンを精巣へ局注すると精祖細胞数は減少し, アクチビンを同様に投与すると精祖細胞数が増加すると報告^{25)~27)}されている。またIL-1 α は活性化したマクロファージからも産生されるが, 下垂体摘除ラットの精巣に対する局注は精祖細胞の増強をおこすことが報告²⁸⁾されている。

b) Sertoli 細胞機能を経由した造精機能のパラクリン調節

i) Leydig 細胞による Sertoli 細胞機能のパラクリン調節

Sertoli細胞にはFSH受容体のみならずアンドロゲン受容体も存在する。アンドロゲン受容体はFSH受容体同様, 生殖細胞のstageに応じその量が増減するが, アンドロゲン投与によるSertoli細胞の蛋白産生の増加はcAMPやFSH添加ほどではなく, このためアンドロゲンのSertoli細胞に対する直接的作用は少ないとされる。しかしながらSCSGFの産生はアンドロゲン投与でも著しく増加することが最近報告²⁹⁾され, アンドロゲンがSCSGFを介し生殖細胞に作用する可能性が示唆される。Leydig細胞から産生されるPOMC由来の β -エンドルフィンFSHで賦活されたSertoli細胞からのandrogen binding protein (ABP)の産生を低下させる³⁰⁾。その一方POMC由来のACTH, α -MSHはSertoli細胞におけるcAMPの産生を増加させる。またこれに加え α -MSHはSertoli細胞におけるアロマターゼ活性の増加やウロキナーゼの分泌を高める³¹⁾。IGF-IはLeydig細胞からも産生されるが, Sertoli細胞にはこれに対する受容体が存在し, 生殖細胞のエネルギー源である乳酸の産生を増加させる。Leydig細胞ではTGF- α も産生するが, これはSertoli細胞におけるepidermal growth factor受容体を介し, 乳酸とインヒビンの産生を増加させるとともに, FSH投与にて誘導されたトランスフェリンの産生を抑制する¹³⁾。

ii) 筋様細胞による Sertoli 細胞機能のパラクリン調節

筋様細胞はIGF-I, TGF- α , TGF- β を産生する。前2者のSertoli細胞への作用については上述したが, TGF- β はSertoli細胞に対し機能抑制の作用を有すると考えられている。しかしトランスフェリン産生についてみるとその抑制作用はみられない³²⁾。現時点ではTGF- β のSertoli細胞および生殖細胞への作用は不明である。筋様細胞はアンドロゲン反応性にPModS (Paracrine factor that modulates Sertoli function)を産生する。この物質は分子量56kDaと59kDaからなる糖蛋白であり, その作用はSertoli細胞におけるcAMPの産生をともなう蛋白合成の促進である³³⁾。具体的にはABP, トランスフェリン, インヒビンの産生を促し, FSHで誘導されるSertoli細胞のアロマターゼ活性を阻害する。また筋様細胞はplasminogen activatorの阻害物質を産生するが, これはSertoli細胞から産生されるplasminogen activatorとともに血液精巣関門の維持, 生殖細胞の可動性に関与しているものと思われる。

iii) 生殖細胞の Sertoli 細胞機能に与える影響

成熟した精巣ではSertoli細胞に隣接する生殖細胞は一定の組み合わせを示す。この組み合わせは生殖細胞の分化に伴い次の組み合わせへと移る。この組み合わせをstageといいラットでは14段階が存在する。Sertoli細胞の形態, あるいはその機能はstageに応じて変化する。stage VII-IXにかけて増加するものには蛋白分解作用を有するcathepsin L, plasminogen activatorや, 逆にその阻害作用を有する α_2 -マクログロブリンや, 細胞凝集作用を有するclusterinなどの産生があげられ, stage X III-IIIにかけて増加するものにはインヒビン, トランスフェリンなど生殖細胞の細胞分裂に関連したものがあげられる。またSertoli細胞中のFSH受容体と

アンドロゲン受容体のmRNAはstage X III-IIIで増加する。この様なstageに連動した蛋白合成の変化や、FSH、アンドロゲン受容体量の変化はそのstageに含まれる生殖細胞からのパラクリン作用の可能性が考えられている。例えば厚糸期精母細胞と未熟型Sertoli細胞の混合培養ではABP産生が高まると同時に、エストラジオール生成が抑制されること、厚糸期精母細胞の培養液はトランスフェリン産生を高めること、円形精子細胞の培養液は未熟型Sertoli細胞からのインヒビリン産生を増加させること²⁾、あるいは前細糸期精母細胞の存在がplasminogen activator産生に必要であること³⁴⁾、後期精子細胞の存在はABP産生に不可欠であること³⁵⁾、またSertoli細胞におけるFSHとの結合能の変化は精母細胞や精子細胞が関与する³⁶⁾ことなどからその可能性が考えられる。この様に生殖細胞はSertoli細胞機能に明らかに関与するが、パラクリン物質の同定はなされておらず、生殖細胞の数や細胞構築の変化が間接的にSertoli細胞機能へ影響する可能性も否定できない³⁷⁾。今後の研究が待たれるところである。

お わ り に

精巣内の構成細胞によるパラクリン・オートクリン作用を、アンドロゲン生成と造精機能という精巣機能の面から解説を加えた。アンドロゲン生成に関してはパラクリン物質の特定と、特定された物質の作用機序が比較的解明されているが、造精機能に関しては未だ充分ではなく、今回、この部分については主としてSertoli細胞の細胞機能を介する調節機構として論ぜざるを得なかった。しかしながらこれらの研究は日進月歩の勢いで行われており、近い将来、複雑に絡み合った造精機能を解明するとともに、無精子症や乏精子症の臨床例に対し、科学的根拠に基づいた治療を可能ならしめるものと思われる。

文 献

- 1) Verhoeven G. Local control systems within the testis. *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992;6:313-333
- 2) de Kretser DM. Testicular paracrinology. In: Burger HG, Oshima H (eds). *An approach to clinical andrology*. Spono symposium review No. 29 1993;pp13-20
- 3) Miller SC, Bowman BM, Roberts LK. Identification and characterization of mononuclear phagocytes isolated from rat testicular interstitial tissues. *J Leuk Biol* 1984;36:679-687
- 4) Khan SA, Soder O, Syed V, Gustafsson K, Lindh M, Ritzen EM. The rat testis produces large amounts of an interleukin-1-like factor. *Int J Androl* 1987;10:495-503
- 5) Hutson JC. Secretion of tumor necrosis factor alpha by testicular macrophages. *J Reprod Immunol* 1993;23:63-72
- 6) Warren DW, Pasupuleti V, Lu Y, Platler BW, Horton R. Tumor necrosis factor and interleukin-1 stimulate testosterone secretion in adult male rat Leydig cells in vitro. *J Androl* 1990;11:353-360
- 7) Mauduit C, Hartmann DJ, Chauvin MA, Revol A, Morera AM, Benahmed M. Tumor necrosis factor alpha inhibits gonadotropin action in cultured porcine Leydig cells: Site (s) of action. *Endocrinology* 1991;129:2933-2940
- 8) Fauser BCJM, Galway AB, Hsueh AJW. Inhibitory actions interleukin-1 β on steroidogenesis in primary cultures of neonatal rat testicular cells. *Acta Endocrinol* 1989;120:401-408
- 9) Meikle AW, DeSousa JCC, Dacosta N, Bishop DK. Direct and indirect effects of murine interleukin-2, gamma interferon, and tumor necrosis factor on testosterone synthesis in mouse Leydig cells. *J Androl* 1992;13:437-443
- 10) Terracio L. Characterization of insulin and insulin-like growth factor I receptors of purified Leydig cells and their role in steroidogenesis in primary culture: A comparative study. *Endocrinology* 1986;119:1641-1647
- 11) Verhoeven G, Cailleau J. Stimulatory effects of epidermal growth factor on steroidogenesis in Leydig cells. *Mol Cell Endocr* 1986;47:99-106
- 12) Benahmed M, Sordoitllet C, Chauvin MA, de Peretti E, Morera AM. On the mechanism involved in the inhibitory and stimulating actions of transforming growth factor- β on porcine testicular steroidogenesis: An in vitro study. *Mol Cell Endocr* 1989;67:155-164
- 13) Mallea LE, Machado AJ, Navaroli F, Rommerts FFG. Epidermal growth factor stimulates lactate production and inhibits aromatization in cultured Sertoli cells from immature rats. *Int J Androl* 1986;9:201-208

- 14) Lin T, Calkins JM, Morris PL, Vale W, Bardin CW. Regulation of Leydig cell function in primary culture by inhibin and activin. *Endocrinology* 1992;125:2134-2140
- 15) Syed V, Khan SA, Lindh M, Ritzen EM. Mechanism of action of the factor(s) secreted by rat seminiferous tubules and inhibiting interstitial cell testosterone production in vitro. *Acta Endocrinol* 1987;49:137-147
- 16) Verhoeven G, Cailleau J. A Leydig cell stimulatory factor produced by human testicular tubules. *Mol Cell Endocr* 1987;49:137-147
- 17) Papadopoulos V. Identification and purification of a human Sertoli cell-secreted protein (hscp-80) stimulating Leydig cell steroid biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1332-1339
- 18) Noguchi K, Murai T, Nagamoto A, Hosaka M. A partial characterization of a Sertoli cell-secreted protein stimulating Leydig cell testosterone production. In: Oshima H, Burger HG (eds), *Current topics in andrology*. Japan Society of Andrology 1993;pp71-76
- 19) Muroto EP, Washburn AL. Basic fibroblast growth factor inhibits Δ^5 -3 β -hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase activity in cultured immature Leydig cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:248-253
- 20) Hedger MP, Robertson DM, Browne CA, de Kretser DM. The isolation and measurement of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) from the rat testis. *Mol Cell Endocr* 1985;42:163-174
- 21) Soder O, Syed V, Gallard GV, Toppani J, Pollanen P, Parvinen M, Froya B, Ritzen EM. Production and secretion of interleukin-1-like factor is stage-dependent and correlates with spermatogonial DNA synthesis in the rat seminiferous epithelium. *Int J Androl* 1991;14:223-231
- 22) Ulisse S, Fabbri A, Tinajero JC, Dufau ML. A novel mechanism of action corticotropin releasing factor in rat Leydig cells. *J Biol Chem* 1990;265:1964-1971
- 23) Kaipia A, Penttilä FL, Shimasaki S, Ling N, Parvinen M, Toppari J. Expression of inhibin β_A and β_B , follistatin and activin-A receptor messenger ribonucleic acids in the rat seminiferous epithelium. *Endocrinology* 1992;131:2703-2710
- 24) Kaipia A, Parvinen M, Toppari J. Localization of activin receptor (ActR-IIB₂) mRNA in the rat seminiferous epithelium. *Endocrinology* 1993;132:477-479
- 25) Vannelli BG, Natali A, Barni T, Serio M, Orland C, Balboni GC. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I receptor in human testis: An immunohistochemical study. *Fertil Steril* 1988;49:666-669
- 26) van Dissel-Emiliani FMF, Grootenhuys AJ, de Jong FH, de Rooij DG. Inhibin reduces spermatogonial numbers in testes of adult mice and Chinese hamsters. *Endocrinology* 1989;125:1899-1903
- 27) Mather JP, Attie KM, Woodruff TK, Rice GC, Philips DM. Activin stimulates spermatogonial proliferation in germ-Sertoli cell cocultures from immature rat testis. *Endocrinology* 1990;127:3206-3214
- 28) Pollanen P, Soder O, Parvinen M. Interleukin-1 α stimulation of spermatogonial proliferation in vivo. *Reprod Fertil Develop* 1989;1:85-87
- 29) Shubhada S, Glinz M, Lamb DJ. Sertoli cell secreted growth factor: Cellular origin, paracrine and endocrine regulation of secretion. *J Androl* 1993;14:99-109
- 30) Fabbri A, Tsai-Morris CH, Luna S, Fraioli F, Dufau ML. Opiate receptors are present in the rat testis. Identification and localization in Sertoli cells. *Endocrinology* 1985;117:2544-2546
- 31) Boitani C, Farini D, Canipari R, Bardin CW. Estradiol and plasminogen activator secretion by cultured rat Sertoli cells in response to melanocyte-stimulating hormones. *J Androl* 1989;10:202-209
- 32) Skinner MK, Moses HL. Transforming growth factor β gene expression and action in the seminiferous tubule: Peritubular cell-Sertoli cell interactions. *Mol Endocrinol* 1989;3:625-634
- 33) Norton JN, Skinner MK. Regulation of Sertoli cell function and differentiation through the actions of a testicular paracrine factor P-Mod-S. *Endocrinology* 1989;124:2711-2719
- 34) Vilho KK, Suominen JJO, Parvinen M. Cellular regulation of plasminogen activator secretion during spermatogenesis. *Biol Reprod* 1984;31:383-389
- 35) Pineau C, Velez de la Calle JF, Pinon-Latillade G, Jegou B. Assessment of testicular function after acute and chronic irradiation: Further evidence for an influence of late spermatids on Sertoli cell function in the adult rat. *Endocrinology* 1989;124:2720-2728
- 36) Kangasniemi M, Kaipia A, Toppari J, Perheentupa A, Huhtaniemi I. Cellular regulation of follicle-stimulating hormone (FSH) binding in rat seminiferous tubules. *J Androl* 1990;11:336-343
- 37) Jegou B, Syed V, Sourdaire P, Byers S, Gerard N, Velez de la Calle JF, Pineau C, Garnier DH, Bauche F. The dialogue between late spermatids and Sertoli cells in vertebrates: A century of research. In: Nieschlag E, Habenicht UF (eds) *Shering Foundation Workshop 4. Spermatogenesis-fertilization-contraception*. Springer Verlag 1992;pp57-94