

論文題目

ウォルフ管雄性化過程と精巣上体上皮分化過程におけるアンドロゲンシグナルの分子機構の解析

生殖器官の性分化において、雄性化ホルモン（アンドロゲン）が雄性生殖管の発達に必須であることは知られていた。しかし、アンドロゲンの標的器官における作用機構についてはほぼ未解明であった。本研究では、アンドロゲンシグナルの標的組織における作用機構や下流標的因子に対する理解を深めることを目的とし、種々の遺伝子改変マウスを用いて、アンドロゲン受容体遺伝子を組織/細胞特異的に欠損させ、アンドロゲンシグナルの雄性化誘導機構における分子作用機序の解析を行い、以下の知見を得た。

1) アンドロゲン受容体遺伝子ノックアウト (AR KO) マウス胚は雄性生殖管原基であるウォルフ管の退縮を示し、上皮細胞死の亢進を呈した。この事より、アンドロゲンシグナルは主に上皮の細胞死を制御してウォルフ管を維持していることがわかった。また、ウォルフ管上皮特異的 AR KO マウス胚において、雄性生殖管への正常分化が見られたことより、胎生期のウォルフ管の雄性化過程において、上皮に発現する AR を介したアンドロゲンシグナルは必須ではないことが示唆された。

2) ウォルフ管上皮特異的 AR KO マウスは、生後の精巣上体上皮細胞の最終分化形態を示さなかった。同上皮細胞の解析により、主細胞と基底細胞の分化が阻害されていることを見出し、上皮に発現する AR を介したアンドロゲンシグナルは、生後の精巣上体上皮分化に不可欠であることを示唆した。

3) p63 は皮膚や気道などの上皮分化に重要なマスター転写因子として知られていたが、p63 が精巣上体において基底細胞分化を制御することを 63 KO マウスを用いた解析により明らかにした。モザイク型 AR KO マウスを用いた解析より、p63 の発現には同一細胞における AR の発現が必須であることを示した。さらに培養細胞を用いて AR による p63 遺伝子の発現制御の可能性を初めて示唆した。

本研究では、ウォルフ管雄性化誘導過程において、アンドロゲンシグナルによる支配をうける細胞挙動の特性が明らかにし、上皮発現性の AR を介したアンドロゲンシグナルの新規機能を示した。更に、基底細胞分化のマスター制御因子 p63 が発生過程の時期、組織特異的にアンドロゲンシグナルの下流転写標的となり得るという知見は、アンドロゲン非依存性の器官の上皮分化における潜在的機能を示唆する点においても興味深い知見である。本論文は今後の上皮分化研究、内分泌研究、性差研究などの学際領域における重要な知見を提供し、博士の学位論文に値すると判定された。

審査委員	病態遺伝子解析学分野	教授	山田 源
審査委員	遺伝子機能応用学分野	教授	甲斐 広文
審査委員	薬学生化学分野	教授	杉本 幸彦

