

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 河野 博隆

本研究は、アンドロゲン受容体の骨代謝機能を明らかにするため、アンドロゲン受容体遺伝子欠損マウス(ARKO)を用いて表現型の解析を行い、さらに去勢実験・ホルモン負荷実験、細胞培養実験を行って、下記の結果を得ている。

1. 骨組織の解析：ARKO の作出は従来の標的遺伝子組み替え法では不可能であったが、Cre-loxP system を用いて雌雄の ARKO を作出し、骨組織を中心に解析を行った。雄性 ARKO は雄性、雌性の同胞野生型マウス(WT)に比し、高代謝回転型の骨量減少を示したのに対して、雌性 ARKO は雌性 WT に比し、骨量減少を示さなかった。
2. 去勢実験：雄性 ARKO の去勢実験からは雄性の骨代謝を調節しているアンドロゲンの起源は精巣が主であることが示された。
3. ホルモン負荷実験：アンドロゲンがエストロゲンとは独立した骨代謝機能を持ち、両者が雄性個体の骨量維持に関与していることが明らかとなった。一方で、雌性個体の骨量維持にはアンドロゲンシグナルの関与が少ないことが示唆された。

4. 初代培養系における骨芽細胞・破骨細胞の分化増殖に関する解析：細胞培養系の解析ではアンドロゲンは破骨細胞に直接作用するのではなく、骨芽細胞の破骨細胞形成支持能を抑制していることが明らかとなった。

以上、本論文はアンドロゲン受容体の骨代謝機能をアンドロゲン遺伝子欠損マウスを用いて明らかにしたものである。本研究はこれまでに未知に等しかったアンドロゲンの骨代謝機能、特に骨組織の性差の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。