

## 別紙 2

### 審査の結果の要旨

氏名 高橋尚子

前立腺癌は近年罹患率、死亡率が上昇傾向を示し、死亡率は2001年の統計では男性の悪性腫瘍の中で8位となっている。今後、高齢者人口の増加に伴い、前立腺疾患への対策が課題になることが予測される。

前立腺はホルモン依存性の臓器であり、その発生、分化はアンドロゲンの影響を受けている。前立腺癌にはアンドロゲンを除去する内分泌療法が有効であるが、一度著効を示してもその多くが治療の過程でホルモン非依存性となり、治療に難渋する。このように前立腺の増殖、癌化には未解明な部分も多く、そこには細胞増殖因子の関与が示唆されている。前立腺肥大症や前立腺癌と細胞増殖の関与を示す報告は数多いが、単一の遺伝子が前立腺増殖にどのように関与するかを示す報告は少ない。今研究は **probasin** プロモーターを用いて増殖因子のひとつである **IGF-1** または **FGF-2** をそれぞれ単独で前立腺上皮に強制発現させ、これらの増殖因子がどのように前立腺の増殖に関与するものかを解析したものである。**probasin** プロモーターはアンドロゲンレセプター結合部位をもつためアンドロゲンの支配下に働き、前立腺上皮に特異的に発現することが、知られている。

1. **Probasin** プロモーターを用いて **IGF-1**、もしくは **FGF-2** が、前立腺上皮に強制発現するトランスジェニックマウスの作成を行った。
2. これらのマウスの前立腺を **western blotting**、免疫組織染色、組織形態解析を用いて、単一の遺伝子が細胞増殖に寄与するかを研究した。

このように単一の遺伝子を前立腺上皮にのみ特異的に発現させたトランスジェ

ニックマウスの報告は少なく、この手法は今後の前立腺組織増殖の研究に寄与すると期待される。そしてこの手法にて以下の結果が得られた。

1. IGF-1 トランスジェニックマウスにおいて、dorsal lobe、lateral lobe の前立腺上皮基底膜に、ventral lobe の腺上皮に IGF-1 の発現が認められた。ventral lobe でのみ腺上皮は扁平化し、腺管の内腔は拡大する形態変化が認められた。ventral lobe では、IGFBP-3 の発現も増加していることが認められた。これらの変化は強制発現させた IGF-1 によってもたらされたと考えられた
2. FGF-2 トランスジェニックマウスでは FGF-2 は dorsal lobe、lateral lobe、ventral lobe の前立腺上皮に発現が認められた。形態変化は dorsal lobe では著明な過形成が認められ、ventral lobe では IGF-1 トランスジェニックマウス同様に腺管の内腔の拡大が認められた。FGFR-2 は FGF-2 の局在と一致して認められた。これらの変化は強制発現させた FGF-2 によってもたらされたと考えられた。
3. 単一の遺伝子を強制発現させることによって、これに伴い受容体や結合蛋白の発現も変化し、パラクライン作用の増加や新たなオートクライン作用を構築させ形態変化をきたしたと考えられた。異なる増殖因子がともに ventral lobe では同様の変化をもたらし、FGF-2 は dorsal lobe でのみ過形成をもたらした。各 lobe ごとの遺伝子の発現量の差異が予想された。

以上、本研究は単一の遺伝子を前立腺上皮にのみ発現させその作用をみる手法を確立させ、その結果 IGF-1 および FGF-2 のそれぞれ異なる前立腺組織増殖に対する作用が判明した。今後これらの結果は今後前立腺癌、肥大症の発症機序の解明に寄与することが期待される。したがって本論文は学位の授与に値するものと考えられる。