審査の結果の要旨

氏名　髙橋さゆり

本研究は前立腺の発生、形態維持、発癌において中心的な役割を演じていると考えられているアンドロゲンレセプターの高次機能を明らかにするために、Cre/loxP システムを利用してヒト型 AR 遺伝子点変異（AR^{T877A}）を導入した潜在型の遺伝子マウス（floxed マウス）を作成し、生体内でのアンドロゲンレセプターの解析を試みたものである。

１．　L2 型の AR 遺伝子点変異マウスを作出することと、時期組織特異的に前立腺にのみ AR 遺伝子点変異を発現するマウスラインの確立を行った。外因性リガンド投与により任意に Cre を活性化できる誘導発現システムを用い、タモキシフェン投与により前立腺特異的に Cre 蛋白を活性化できる PSA-Cre ^{ERT} トランスジェニックマウスとの交配し、成体での前立腺特異的ヒト型点変異 (T８７７A) 導入マウスを作成した。この点変異がタモキシフェンにより誘導されることをサザンブロット及び前立腺のｃＤＮＡのシークエンス解析により確認した。

２．　AR 遺伝子点変異マウス前立腺が、形態解析により腺管形成を亢進することが示されＡＲの機能が亢進していることが示された。各ホルモン投与を行うことで DHT（５αジヒドロテストステロン）のみならず、本来 anti-アンドロゲンであるフルタミドとエストラジオールが去勢による前立腺の退縮を抑制する効果を示すことが証明された。

３．　SV40-T　antigen を過剰に発現し、癌抑制遺伝子 Ｒｂの阻害作用によって前立腺に癌を誘導する TRAMP マウスとの交配によりこの機能亢進した AR 点変異体が TRAMP による前立腺癌の発癌を早めることが明らかになった。

４．　AR 点変異導入 TRAMP マウスと、非導入 TRAMP マウスの前立腺癌組織をヌードマウスに同所移植したところ、点変異導入マウスで著しい癌の進行が認められ、AR の機能亢進が癌の増悪を促進することが示された。

５．　去勢を行ったヌードマウスに前立腺癌の同所移植を行ったところ、AR 点変異導入前立腺癌では、去勢していないマウスと全く変わらない癌の増殖が見られた。この点変異導入マウスがアンドロゲン以外の内因性ホルモンをリガンドとすることが示された。

６．　骨での癌の増殖を調べるためヌードマウス脛骨に、AR 点変異導入前立腺癌組織を移植した結果、骨組織においても AR 点変異非導入マウスより癌の増殖は速く、骨切片は破骨細胞の低下が見られた。これにより AR 機能亢進が前立腺組織のみならず転移巣でも癌の増悪に関与していることが示された。

７．　前立腺組織、前立腺癌組織の各ＲＮＡ発現をマイクロアレイ、及び real timePCＲで

調べたところＴＧＦβ系シグナルの亢進が認められ、ＡＲの機能亢進がＴＧＦβ系シグナルとクロストークをもち癌の進行に関わっていることが示された。

８．　本研究で確立されたＡＲ機能亢進マウスの系を用いて、スクリーニングを行ったところ、Wnt５a ノックアウトマウスと、AR 点変異導入 TRAMP マウスとの交配により、Wnt５a ヘテロノックアウトマウスで、癌進行の抑制が観察された。AR 点変異非導入マウスでは、発癌の抑制は見られず、Wnt シグナルが AR を介した癌増悪の過程においてなんらかの影響を及ぼしていることが明らかになった。またヒト前立腺癌でもＷｎｔ５ａの発現の亢進が証明された。

以上、本論文はヒト型 AR 遺伝子点変異（AR^{T877A}）導入マウスにおいて、ホルモン応答性の変容と、前立腺癌の発症、進行が促進されることが明らかになった。また癌との関連が知られていなかった Wnt5a 遺伝子が前立腺癌の増悪に関与していることが解明され、臨床的応用への発展が期待されると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。