

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

分子機能薬学専攻 病態遺伝子解析学分野 村嶋亜紀

ウォルフ管は胎生初期に雌雄どちらの性においても形成される、性的両能性を備えた生殖管原基である。ヒトを含む哺乳類の雄では、ウォルフ管は生殖腺の性分化に次いで雄性生殖管、特に精巣上体へと分化する。ウォルフ管の雄性化には精巣より産生・分泌される雄性化ホルモン（アンドロゲン）が必須であることは古くより知られていた。この知見は主に雌雄間の比較やアンドロゲン／抗アンドロゲン薬の投与実験に基づいていた。しかしこれらの古典的な実験では、アンドロゲンシグナルの分子作用機構を解析することは困難であった。

アンドロゲンは核内受容体の一つであるアンドロゲン受容体（**androgen receptor: AR**）を介してそのシグナルを伝える。ARの転写標的因子に関する解析は主に培養細胞系に依存してきており、個体レベルでのアンドロゲンシグナルの分子作用機構の解析はほとんど成されていなかった。ことに雄性化誘導過程における下流の転写標的因子についてはほとんど未解明であった。

本研究では、ウォルフ管の雄性化過程、または精巣上体の上皮分化過程におけるアンドロゲンシグナルの機能を解析することで、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た。

そのために、AR遺伝子ノックアウト（**AR null**変異体、以降**AR KO**と表す）マウスを作成しウォルフ管の雄性化過程における細胞挙動（細胞増殖／細胞死）の変化を解析した。また、**Cre-loxP**遺伝子組み換え技術を用いて、ウォルフ管／精巣上体上皮特異的**AR KO**マウス、モザイク型**AR KO**マウスを作製し、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機能と転写標的遺伝子について解析を行った。

AR KOマウスを用いた解析の結果、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**マウスを用いた解析の結果、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明らかになった。私は更に、ウォルフ管上皮特異的**AR KO**マウスを、生後

において解析し、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明らかにした。その過程において、基底細胞分化には、同一細胞内におけるAR発現が必要であることを、モザイク型AR KOマウスを用いた解析により示した。最後に、p63は皮膚や気道などの上皮分化に重要な働きをする転写因子（マスター制御因子）として知られているが、このp63が精巣上体において基底細胞分化を制御することを明らかにするとともに、ARによるp63遺伝子の発現制御の可能性を示唆した。

本研究により、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なるとともに、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が明らかとなった。更に、今回示された、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因子となり得るという知見は、アンドロゲン標的器官にとどまらず、一般的な器官の上皮分化を考える上でも興味深く、今後の上皮分化研究、内分泌研究、性差研究などを含有する新規学際領域における重要な見解であると考えられる。