

## 骨形成因子の

### 尿生殖洞由来泌尿生殖器官発生における機能解析

分子機能薬学専攻 病態遺伝子解析学 大森 晶子

前立腺は、雄特有の精漿器官の一部で、尿生殖洞より由来する分泌腺である。マウスにおける前立腺の発生は、アンドロゲン依存性に胎生 16.5 日より始まる。その際、尿生殖洞上皮が増殖し、近傍の間葉に向けて伸長していく。前立腺の発生は、運命決定期、発芽、分岐、成熟期、上皮細胞の分化過程を含んだ幾つかの段階を経て行われる。

従来の遺伝子改変マウスを用いた解析により、上皮-間葉の相互作用にソニックヘッジホッグ(Shh; Sonic hedgehog)、骨形成因子(Bmp ; Bone morphogenetic protein)などの細胞増殖因子を介したシグナルが、前立腺の発生初期に必須な機能を果たすことが示されてきた。しかしながら、上皮細胞分化制御に対する分子機構の解明は未だ十分に解析が行われていなかった。これまで前立腺初期発生過程において、骨形成因子は、分岐抑制性の機能を持つことが示唆されてきた。しかしながら、前立腺上皮分化に対する骨形成因子シグナルの機能は未だに明らかでなかった。

前立腺上皮分化に対する骨形成因子シグナルの機能を明らかにするため、本研究では、タモキシフェン誘導型 Cre 組み替え酵素システムを用い、上皮特異的な骨形成因子受容体の遺伝子欠損マウスの解析を行った。

成熟した前立腺上皮は、主に基底細胞、分泌細胞よりなる。これら成熟した前立腺上皮は、基底細胞マーカー(p63、ケラチン(K)14)及び、分泌細胞マーカー(K8、K18)により識別される。本研究では、成熟期における上皮特異的な骨形成因子受容体欠損マウスにおいて、分泌産物の低下、前立腺低形成を観察した。さらに基底細胞や分泌細胞マーカー発現の亢進が観察された。この遺伝子改変マウス前立腺における、上皮細胞分化マーカーの解析により、未分化な上皮細胞が残存していることが示され、上皮細胞の最終分化過程が阻害されていることが示唆された。これらの結果は、上皮細胞分化過程に骨形成因子シグナルが必須な機能を果たしていることを示唆した。

さらに上皮特異的な骨形成因子受容体遺伝子欠損マウス前立腺では、Nkx3.1発現の減少が観察された。Nkx3.1 はホメオボックス遺伝子で、転写因子として

機能することが知られ、前立腺発生の初期から発現が確認されている。この Nkx3.1 遺伝子欠損マウスでは、前立腺上皮細胞分化が阻害されることから、Nkx3.1 遺伝子は前立腺上皮分化に必須な因子であることが示唆されてきた。

本研究では、Nkx3.1 発現低下がアンドロゲン受容体発現の低下によって誘導されている可能性を示唆した。これら Nkx3.1 やアンドロゲン受容体などの制御因子の発現低下は、前立腺上皮細胞特異的な骨形成因子受容体遺伝子欠損マウスに誘導された、上皮細胞分化阻害の一要因であると考えている。

さらに、骨形成因子受容体遺伝子改変マウスにおいては、炎症反応、間質の増大、基底細胞過形成が高頻度に誘導されていた。これらの症状は、ヒトにおける前立腺炎などを含めた前立腺疾患の症状と類似している。さらに本研究では、前立腺と同じく尿生殖洞由来の組織である、尿道球腺においても上皮の過形成が起きることを観察した。

いくつかの骨形成因子シグナルに関連した遺伝子改変マウスは、胎生致死であることが知られている。従って Cre 組み替え酵素システムを用いた、上皮特異的な骨形成因子受容体遺伝子欠損マウスの解析は、成熟期、及び老齢マウスの前立腺表現型解析に有用であると考えられる。本研究は、骨形成因子シグナルが、前立腺上皮分化に必須な機能を果たすことを示した初めての報告であり、尿生殖洞由来のアンドロゲン依存的な組織である尿道球腺正常発生過程においても重要なシグナルであることを示した。