

学位論文の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻病態修復医学講座	氏 名	吉尾 裕子
主論文の題名			
Effect of transforming growth factor α overexpression on urogenital organ development in mouse			
主論文の要旨			
<p>泌尿生殖器の増殖・分化においては、間質-上皮の相互作用が重要である。間質-上皮の相互作用には、epidermal growth factor (EGF) ファミリー、fibroblast growth factors (FGFs)、insulin-like growth factors (IGFs) といった細胞増殖因子が関与する。transforming growth factor-α (TGFα) は、EGF と構造的、機能的に類似する細胞増殖因子で、EGF receptor (EGFR) に結合することにより細胞増殖を促進する。TGFα、EGFR の過発現は肺癌など様々なヒトの癌で報告されている。泌尿生殖器においても前立腺癌や肥大症のほか、腎細胞癌、膀胱癌での TGFα、EGFR の過発現が報告されており、近年 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤である erlotinib、gefitinib や抗 EGFR 抗体である cetuximab などによる EGFR シグナルの阻害が泌尿生殖器における進行癌の治療標的として注目されている。しかし、泌尿生殖器の増殖・分化における TGFα の役割は十分に解明されていない。今回用いた metallothionein 1 (MT1) プロモーターによる CD1 系の TGFα トランスジェニック (TG) マウスの検討では、肝臓における発癌および乳腺、膵の異常増殖が報告されているが、泌尿生殖器での変化については明らかにされていない。本研究ではオス TGFα TG マウスにおける泌尿生殖器の表現型を解析し、TGFα が発癌のイニシエーションに関与するか否かを検討した。</p> <p>4~48 週令 TGFα TG マウスおよび wild-type (WT) CD1 マウスから腎、膀胱、前立腺、精囊、精巣、精巣上体をそれぞれ摘出し、病理組織学的に検討した。前立腺は前葉 (anterior prostate; AP)、後側葉 (dorsolateral prostate; DLP)、腹葉 (ventral prostate; VP) の形態が異なる 3 つの腺領域に分け、解析を行った。摘出した臓器の重量を測定し、ホルマリン固定、標本を作成し H-E 染色、マッソントリクローム染色を行い、p63、cytokeratin 10 (CK10)、Ki67、androgen receptor (AR)、caspase-3、α smooth muscle actin、γ actin、tenascin-C (TN-C) の発現を免疫組織学的に検討した。</p>			

(注) 2, 000字以内にまとめて記入すること。

組織重量では膀胱においてのみ TGF α TG マウスは WT マウスと有意差を認めたが、他臓器では有意差は認められなかった。病理組織学的には、泌尿生殖器に腫瘍形成、上皮の過形成のいずれも認められず、免疫組織学的検討では、前立腺において TGF α TG マウスの AP および DLP で p63 陽性基底上皮細胞数が有意に増加していた。Ki67 labeling index、caspase-3 labeling index による細胞増殖とアポトーシスの比較では差はなく、AR の局在における差および CK10 の発現は認められなかった。マッソントリクローム染色では、コラーゲンの蓄積、間質の過形成や線維化のような形態的变化は認められなかった。肉眼的所見では、20 週令以上の TGF α TG マウス 20 匹中 19 匹において緊満した膀胱が観察された。免疫組織学的には TGF α TG マウスの尿道上皮において、Ki67 labeling index が有意に高い結果であったが、上皮の過形成や肥厚は認められなかった。

本研究により、マウス泌尿生殖器においては TGF α 過発現により前立腺における p63 陽性基底上皮細胞数の増加が認められたものの、腫瘍形成や上皮過形成の原因にはならないことが示された。正常前立腺において EGFR は前立腺癌が発生する腺上皮細胞ではなく、基底上皮細胞に発現する。TGF α TG マウスにおいて、臓器によって表現型に差が認められたことは、EGFR の局在に起因するものと考えられた。また、TGF α TG マウスでは膀胱重量の増加と膀胱の緊満所見が観察され、TGF α 過発現は膀胱排出障害に関与することが示唆された。