

論文内容要旨

しめい 氏名	秦 淳也
学位論文題名	新規前立腺肥大症モデルラットを用いた遺伝子発現プロファイリングによる前立腺肥大症の病態解明
<p>【目的】前立腺肥大症発症原因については、増殖因子、サイトカイン、炎症等の関与が報告されているが、その詳細な機序は不明である。そこで、前立腺肥大症の発症機序を明らかにするために、新規に樹立した間質優位前立腺肥大症モデルラットを用いて網羅的遺伝子発現解析を行ない、前立腺肥大症特異的な遺伝子の同定を試みた。</p> <p>【方法】妊娠 20 日ラットから摘出した胎仔ラットより、尿生殖洞のみを単離し、7 週齢雄性ラットの腹側前立腺被膜下に移植することで、間質優位前立腺肥大症モデルラットを作成した。この方法で移植された尿生殖洞は、移植 3 週間後には間質成分優位の組織像を呈し、ヒト前立腺肥大症と非常に類似した組織構造を示すことが特徴的である。このモデルラットの前立腺肥大症組織、正常前立腺組織(左腹側前立腺)、尿生殖洞組織を用いて、網羅的遺伝子発現機能解析を行なった。</p> <p>【結果】前立腺肥大症組織では、正常前立腺に比して、926 遺伝子の発現亢進($p < 0.01$)、3,217 遺伝子の発現減弱($p < 0.01$)がそれぞれ認められた。それらの遺伝子のうち、対照の 30 倍以上の発現亢進(Cxcl9, Il2rg, Corola, Irf1, Ctse, Cxcl11, Cd53)、あるいは 0.01 倍以上の発現減弱する遺伝子(Nxph1, Nupr1, Pex11a, Snca, Ca5b, Acrbp)について、それぞれ Real-Time PCR を行ったところ、網羅的遺伝子発現解析の結果との整合性が確認できた。前立腺肥大症で発現亢進していた遺伝子について、Gene Ontology 解析を行なったところ、development(162 遺伝子, $p = 2.01 \times 10^{-4}$)、response to stimulus(163 遺伝子, $p = 7.37 \times 10^{-13}$)、growth(32 遺伝子, $p = 1.93 \times 10^{-5}$)のカテゴリの遺伝子群と関連があった。さらに、対照として、正常前立腺、尿生殖洞組織を用いた解析により、前立腺肥大症特異的遺伝子として、507 の発現亢進する遺伝子、406 の発現減弱する遺伝子がそれぞれ同定された。また、Functional network 解析を行なったところ、アポトーシス経路、IL-1 情報伝達経路、IL-2 情報伝達経路、IL-5 情報伝達経路、KIT 情報伝達経路、補体経路、p38MAPK 経路等が活性化していた。一方、コレステロール合成経路の不活性化が認められた。</p> <p>【結論】本研究により、前立腺肥大症発症と関連する遺伝子が同定できた。これらの結果は、前立腺肥大症発症機序の解明の一助となる可能性がある。さらに、個々の遺伝子の分子機構を明らかにすることで、前立腺肥大症の新規標的分子の発見、ひいては新規治療薬の開発につながる事が考えられた。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成29年1月25日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名：秦 淳也（泌尿器科学講座）

学位論文題名：Molecular classification of benign prostatic hyperplasia:
A gene expression profiling study in a rat model.

(新規前立腺肥大症モデルラットを用いた遺伝子発現プロファイリングによる前立腺肥大症の病態解明)

本論文は、新規に樹立したヒト前立腺肥大症と非常に類似する組織構造を示す間質優位前立腺肥大症モデルラットを用いて、前立腺における網羅的遺伝子発現解析を行い、モデルラットの前立腺肥大症に特異的な遺伝子の同定を行ったものである。

解析の結果、モデルラットの前立腺肥大組織では、正常前立腺に比して926遺伝子の有意な発現亢進と、3,217遺伝子の有意な発現減弱を認め、内30倍以上の発現亢進と0.01倍以上の発現減弱を認めた遺伝子群で、Real-time PCR解析結果との整合性を認めた。

それらの遺伝子群を対象とするGene ontology解析やFunctional network解析の結果、前立腺肥大症特異的な遺伝子として、最終的に507の発現亢進遺伝子と406の発現源弱遺伝子を同定し、それらはアポトーシス経路やIL-1, IL-2, IL-5, KITの情報伝達経路、補体経路、p38MAPK経路等の活性化と、コレステロール合成経路の不活性化に関連する遺伝子群であると結論した。

前立腺肥大症モデルラットにおける疾患関連遺伝子を同定し、それを基に前立腺肥大組織において機能しているシグナル伝達経路や補体経路を導き出した本研究は、原因不明であるヒト前立腺肥大症の発症機序の解明に繋がる新たな知見と評価され、以上の成果を著した本申請論文は医学博士の学位論文に値すると判断された。

学位論文審査会は、平成29年1月18日 福島県立医科大学8号館1階S101会議室で行われた。審査会では、同モデルラットにおける補体経路の関与について

ての新たな知見も示され、本研究の高い発展性が示された。質疑応答では、前立腺肥大症における補体経路やアポトーシスの関与、申請論文の統計学的解析などについて質疑があり、申請者からは的確な返答がなされた。

学位論文審査委員	主査	関根	英治
	副査	河野	浩二
	副査	松塚	崇