

# 博士論文要旨

## アンドロゲン高産生マウスモデルを用いた

### 抗アンドロゲン作用評価法の探索

西岡 康

近年、男性の生殖機能異常に増加傾向がみられており、その原因としてアンドロゲン作用をかく乱する化学物質の影響が疑われている。現在経済協力開発機構（OECD）では、化学物質のアンドロゲン作動性を評価する *in vivo* スクリーニング試験としてハーシュバーガー試験がガイドライン化されている。しかしハーシュバーガー試験は、アンドロゲン作用以外のかく乱によっても結果が左右される問題点を有する。本研究ではアンドロゲン合成酵素を高発現するコンディショナルトランスジェニック（ $17\beta$  3ETG）マウスを用いて、アンドロゲン作動性を評価するための新たなエンドポイントの探索を行い、これらを用いた新規 *in vivo* スクリーニング試験法の開発を試みた。

#### 1. アンドロゲン高産生マウスモデルの作製と表現型解析

化学物質によるアンドロゲン作用のかく乱が最も懸念されるのは胎生期であることから、新たな試験のエンドポイントとして胎生期の影響に着目した。雌性  $17\beta$  3ETG マウスを全身で Cre を発現する雄性マウスと交配したところ、胎生期からアンドロゲンを高産生するマウスが作製できた。性差が存在することが既知である肛門生殖結節間距離（AGD）および生殖結節の組織像を調べたところ、性染色体の核型は XX であってもアンドロゲンを高産生する胎仔では雄と同等の AGD の伸長および雄型の生殖結節像を示した。

#### 2. 抗アンドロゲン剤によるアンドロゲン高産生胎仔の回復実験

アンドロゲンを高産生する XX 型胎仔で観察された AGD と生殖結節の雄化がアンドロゲン作用に起因するか裏付けるため、胎齢 9.5 日からアンドロゲン受容体のフルアンタゴニストであるフルタミドを経母体投与し、表現型が回復するか検討した。その結果、AGD および生殖結節の雄化は抑制されるとともに、XY 型胎仔においても雌型の表現型を示した。この結果から、両項目はアンドロゲン作用の *in vivo* スクリーニング試験のエンドポイントとして有用であると考えられた。

#### 3. 抽出したエンドポイントによる抗アンドロゲン作用の評価

前章で見出されたエンドポイントの妥当性を、アンドロゲン合成酵素である  $5\alpha$  還元酵素阻害薬剤のフィナステリドを野生型 ICR 妊娠マウスに投与して検討を行った。その結果、フィナステリドにより雄胎仔 AGD は短縮し、生殖結節は雌様の組織像を示

すようになり、これらの評価項目の妥当性が示されるとともに、これらをエンドポイントにすることにより化学物質のアンドロゲン作動性の検出が可能であることが示された。

以上、アンドロゲン高産生マウスモデルの表現型解析から、胎仔の AGD と生殖結節の組織像がアンドロゲン作用に依存的であることが実験的に証明され、これら 2 つの評価項目を用いることで化学物質のアンドロゲン作動性を評価できることが示された。

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	西岡 康 ( 兵庫県 )
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第 1 3 号
学位授与年月日	平成 3 0 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	アンドロゲン高産生マウスモデルを用いた抗アンドロゲン作用評価法の探索
論文審査委員	(主査) 五十里 彰
	(副査) 福光 秀文
	(副査) 保住 功

本論文は、新たに作製したアンドロゲン高発現マウスモデルを用いて、アンドロゲン作用の評価に有用な外生殖器の表現型解析の評価項目を設定し、アンドロゲン作動性化学物質の検出における評価項目の有用性について検討した成績をまとめたものである。Cre-loxP システムを用いて、アンドロゲン高産生マウスモデルの作製に成功し、肛門生殖結節間距離（AGD）および生殖結節の組織像の観察により、アンドロゲン作用を評価できることを明らかにした。アンドロゲン高産生胎仔で生じる外生殖器の雄化が抗アンドロゲン剤への暴露によって抑制されたことから、胎生期における性差はアンドロゲン作用のみで制御されることが明らかになった。さらに、市販のアウトブレッド動物である ICR マウスにおいても、AGD と生殖結節組織像を測定することで抗アンドロゲン剤の影響を評価できることを示した。

以上、本論文は、アンドロゲンを胎仔で直接高産生させるマウスモデルの作製に成功し、アンドロゲン作用は個体の遺伝的差に関係なく雄性外生殖器の形成を誘導することを示した。さらに、雄胎仔 AGD と生殖結節組織像は抗アンドロゲン作用の評価に有用であることを解明した。これらの結果は、化学物質のアンドロゲン作動性の検出法を明らかにした研究であり、博士（薬科学）論文として価値あるものと認める。