

マウスモデルを用いたヒストン修飾因子 UTX 機能欠失による前立腺がん発症機構の解明

世良康如¹⁾、村元啓仁²⁾、堀江重郎²⁾、本田浩章¹⁾

- 1) 東京女子医科大学実験動物研究所、
- 2) 順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学

【目的】前立腺癌では、X 染色体上のヒストン修飾因子 UTX と Y 染色体上の相補体 UTY に機能欠失変異が高率に認められる。本研究は前立腺癌の病態形成における UTX と UTY 機能欠失の意義を解明することを目的とした。

【方法】前立腺組織特異的に *Utx* と *Uty* を欠失し、さらに癌抑制遺伝子 *p53* をヘテロ欠失した遺伝子改変マウス (*Utx*^Δ, *Uty*^Δ, *p53*^{+/-}) を、高脂肪食条件下で飼育し、前立腺癌発症の有無とその Gleason score (GS) を病理学的所見により経時的に確認した。また、マウス前立腺癌由来の細胞株 7113-D3 と RM-2 に、CRISPR/Cas9 により *Utx* と *Uty* の欠失を導入し、増殖曲線、足場非依存的培養条件でのコロニー形成能とその形態を検討した。

【結果】 *p53*^{+/-} マウスは 12 か月齢においても前立腺癌の発症が認められなかったのに対し、*Utx*^Δ, *Uty*^Δ, *p53*^{+/-} マウスは、6 ヶ月齢で GS=3+3 の前立腺癌を発症することが確かめられた。また 7113-D3 細胞は、*Utx* 欠失の導入により、増殖能とコロニー形成能が亢進した。さらに通常の RM-2 細胞は球状のコロニーを形成するのに対し、*Utx* と *Uty* 両欠失を導入した RM-2 細胞では、浸潤能が高い顆粒状のコロニーを形成した。

【結論】本研究により前立腺癌の病態形成に UTX と UTY の機能欠失が寄与していることが個体レベル、細胞レベルで明らかとなった。今後はゲノム網羅的な発現解析やエピジェネティック修飾の解析を通して、より詳細な分子基盤の解明を試みる。