

〈6〉遺伝子改変動物を用いたエストロゲンシグナルの女性生殖に対する影響

津久井 通

埼玉医科大学分子生物学教室

本研究課題において、エストロゲンシグナルの女性生殖器での作用を検討するため、非リガンド性constitutive active型のエストロゲンレセプター($caER\alpha$ または $caER\beta$)の組換えアデノウイルスを作製しgain of functionした場合、マウス子宮において種々の分子マーカーのup-regulationやdown-regulationが観察され、これら分子マーカーの発現は $ER\alpha$ 特異的または $ER\beta$ 特異的に、制御されている応答遺伝子が存在することを示唆した。また、これらの組換えウイルスを利用して、 ER の下流応答遺伝子であるPP5(Protein Phosphatase 5)がnegativeに ER の転写を制御していることを明らかにした(Mol. Endocrinol, 2004)。また $caER\alpha$ および $caER\beta$ のcTg(LGFP α と LDsRed β)マウスの作製にそれぞれ成功し、少なくともこれらのcTg (conditional Transgenic) マウスの数ラインでレポーター遺伝子を発現していることが確かめられた。さらに、cTg(LGFP α)マウスにCreを発現する組換えアデノウイルスベクターを導入遺伝子することにより、卵巣において異所的なヒト $ER\alpha$ の発現を確認し、外来性 $ER\alpha$ の発現する部位において黄体様の組織が観察された。これらの黄体様の組織においては、 ER の下流応答遺伝子である内在性のPRのup-regulationが観察された。マウス受精卵の2細胞期から発現が可能なCAGプロモーター支配下にCreを発現するTgマウスを既に作製し、cTgマウスに交配することにより、過剰な $ER\alpha$ または $ER\beta$ のシグナルが如何に初期発生・成長に関与するか検討をおこなっている。

参考文献

1. Ikeda K., Tsukui T., et al. Protein phosphatase 5 is a negative regulator of estrogen receptor mediated transcription. Mol. Endocrinol. (in press)