



令和4年12月5日

国立大学法人 岩手大学

男性ホルモンシグナルの遺伝子ネットワークを 次世代シーケンスで解明

— 男性型脱毛症などの男性ホルモンが関与する遺伝子群を同定、
新たな治療戦略の開発へ —

概要

岩手大学、金印（株）、国立がん研究センターからなる研究グループは、男性ホルモン受容体を発現する毛乳頭細胞と、受容体を発現しない毛乳頭細胞について次世代シーケンス技術を利用して、全遺伝子の発現解析を行いました。加えて、同グループは男性ホルモンであるジヒドロテストステロン処理を行なった場合と、処理を行わない場合の遺伝子発現の違いにも着目しました。これらの詳細な男性ホルモンが関与する遺伝子群の網羅的解析は世界初であり、今後、男性型脱毛症などの男性ホルモンが関与する疾患に対する新たな治療戦略の開発への貢献が期待されます。本研究は、令和4年11月30日にNatureのオープンアクセスジャーナル『Scientific Data』で公開されました。

研究成果のポイント

- 男性ホルモン受容体を発現する毛乳頭細胞にジヒドロテストステロン処理を行い、男性ホルモンシグナルが作動した場合と、そうではない場合の遺伝子発現の違いについて、次世代シーケンスを用いて網羅的に比較することに成功しました。
- 前立腺がんや男性型脱毛症などの男性ホルモンが関与する疾患に対する分子標的薬の開発や新しい治療法の確立に貢献するものです。

背景

男性型脱毛症 (AGA: Androgenetic Alopecia、以下 AGA) は、思春期以降に始まり、特に頭頂部や



前頭部の毛髪が軟毛化する進行性の脱毛症です。AGA は日本人の成人男性の約 3 人に 1 人が発症すると言われており、私たちにとって身近な脱毛症でもあります。AGA の原因は遺伝と男性ホルモンの影響によるヘアサイクルの乱れといわれています。特に、男性ホルモンであるジヒドロテストステロン(以下 DHT)が原因とされており、DHT は毛乳頭細胞の男性ホルモン受容体(AR: Androgen receptor、以下 AR)に結合することで複合体を形成し、受容体-DHT 複合体が核内に移行することで、転写因子として下流の標的遺伝子の転写を調節しています。AGA では、この転写調節が脱毛を促進する方向に働くため、毛球は太く成長する前に脱毛してしまい薄毛の状態になります。以上より、AGA などの男性ホルモン依存性疾患と男性ホルモンが密に関係していることは明らかです。しかしながら、男性ホルモンによって調節されている遺伝子ネットワークについて、特に毛乳頭細胞内での遺伝子発現パターンについての報告は今までありませんでした。

研究内容・研究成果

本研究では、AR を発現する毛乳頭細胞と、受容体を発現しない毛乳頭細胞について次世代シーケンス技術を利用して、全遺伝子の発現解析を行いました。さらに DHT 処理を行なった場合と、そうでない場合の遺伝子発現の違いにも注目することで、男性ホルモンシグナルに関与する下流の標的遺伝子群を、従来よりも高精度で同定することに成功しました。加えて、AGA の治療薬として期待されるミノキシジル硫酸で処理した毛乳頭細胞(K4DT_AR_DHT_mino)を作成し、これらの計 5 つの細胞群の遺伝子発現解析を行いました。

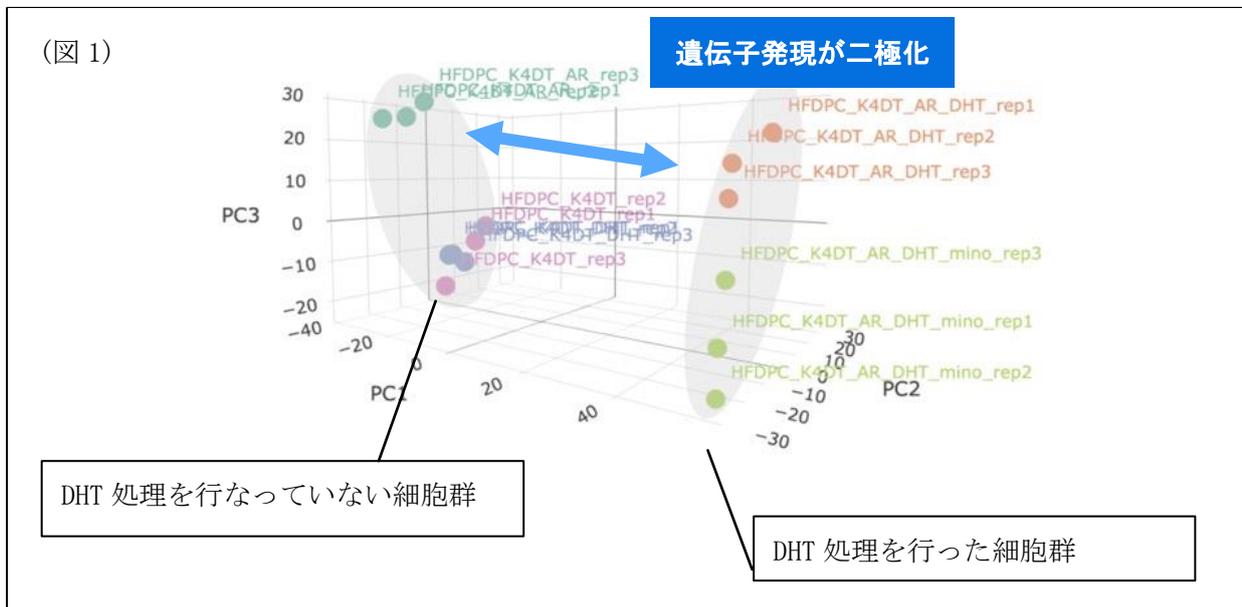


図 1 遺伝子発現プロファイルの主成分分析 (3D-PCA) : DHT 処理の有無により、無限分裂化した毛乳頭細胞の遺伝子発現プロファイルは二極化しました。これは男性ホルモンの存在が遺伝子発現プロファイルに重要な変動をもたらすことを意味しており、DHT と AR が複合体を形成し、核内へ移行することで遺伝子の発現が一変したことが明らかになりました。なお、詳細な動画は以下のリンクで見ることができます。

https://figshare.com/articles/media/movie_take1_pub_mov/20280417/1



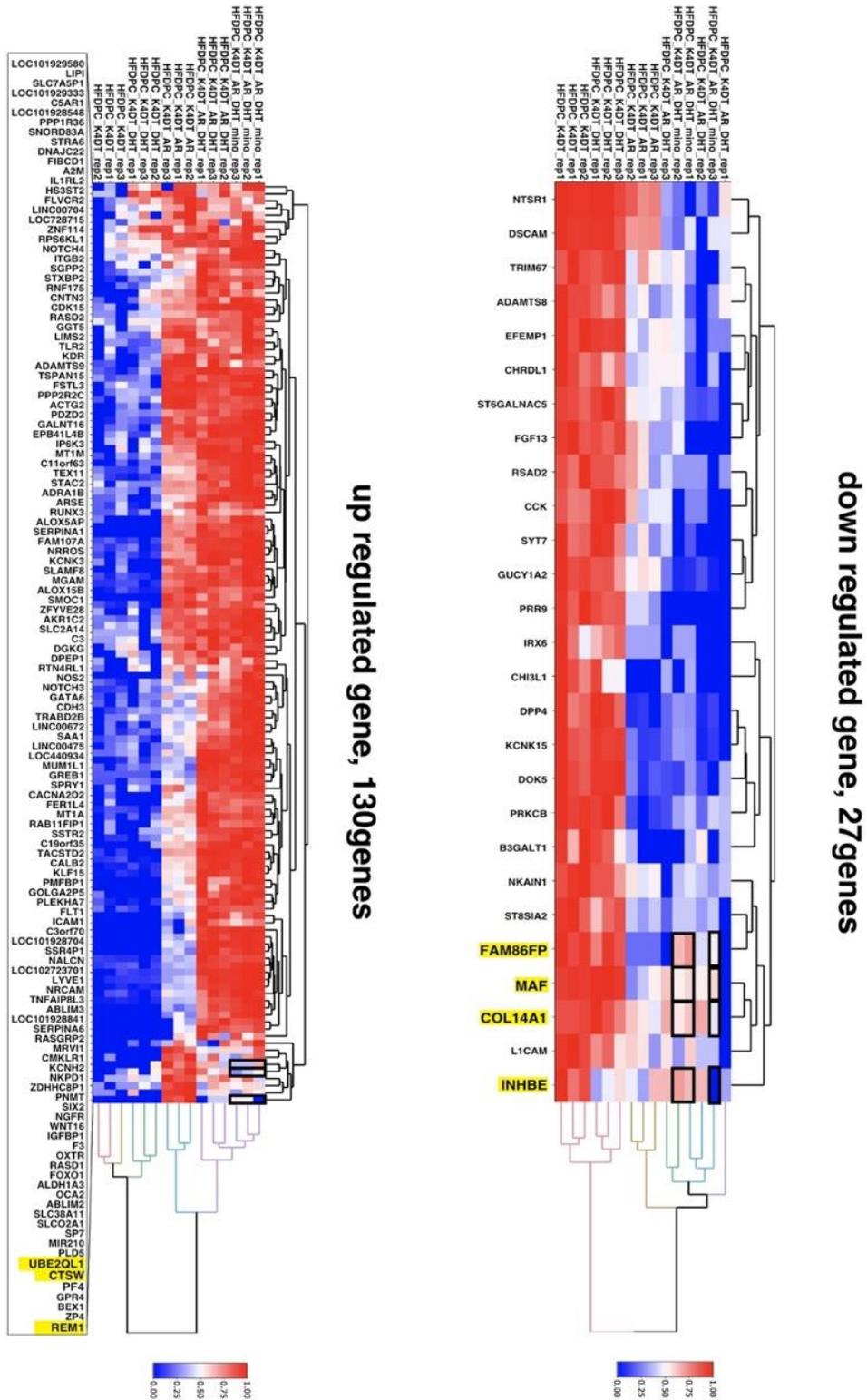


図 2 AR により発現が低下した遺伝子群の比較(右)、AR により発現が上昇した遺伝子群の比較(左) : AR がある場合とそうでない場合で遺伝子発現に大きな変化が見られました。また、ミノキシジル硫酸で処理した毛乳頭細胞の無限分裂細胞(K4DT_AR_DHT_mino)では、DHT でのリガンド処理による遺伝子発現量の変化を元の状態に戻す可能性があることが示されました。



今後の展開

本研究により新たに同定された遺伝子群が男性ホルモンシグナルに関連するという報告は今回が初めてであり、男性ホルモンとその受容体の影響される遺伝子ネットワークを新たに発見しました。

男性ホルモンシグナルは、前立腺がん、男性ホルモン依存的脱毛などの疾患に関与すると報告されており、これらの疾患の治療薬や治療戦略の構築への貢献が期待できます。本研究は東京大学医科学研究所のスーパーコンピュータ SHIROKANE を使って解析が行われました

掲載論文

題 目 : Comprehensive transcriptome data to identify downstream genes of testosterone signaling in dermal papilla cell

著 者 : 松坂 ひまり 岩手大学理工学部化学・生命理工学科生命コース4年

Tao Wu 岩手大学大学院総合科学研究科 修士課程2年

古谷 凱 岩手大学大学院総合科学研究科 修士課程2年

Lanlan Bai 岩手大学理工学部化学・生命理工学科 助教

富田 浩史 岩手大学理工学部化学・生命理工学科 教授

菅野 江里子 岩手大学理工学部化学・生命理工学科 准教授

尾崎 拓 岩手大学理工学部化学・生命理工学科 准教授

金印株式会社 開発本部

清野 透 (国研) 国立がん研究センター先端医療開発センター プロジェクトリーダー

福田 智一 岩手大学理工学部化学・生命理工学科 教授

誌 名 : Scientific Data

公表日 : 令和4年11月30日

URL : <https://www.nature.com/articles/s41597-022-01846-w>

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41597-022-01846-w>

【用語解説】

- ・軟毛化 : 毛髪が細く短い毛に置き換わること。
- ・ジヒドロテストステロン(DHT) : テストステロンと5 α リアクターゼが結びつくことで生まれる男性ホルモン。胎児期では男性の外性器の形成、思春期では体毛の発生や声変わりの発現、成人以降ではAGAや皮脂分泌、前立腺肥大の発症などに影響を与える。

