

京都大学	博士 ( 医 学 )	氏 名	Mahmud MD. Rasel Al
論文題目	TDP2 suppresses genomic instability induced by androgen in the epithelial cells of prostate glands (TDP2 は、前立腺上皮細胞においてアンドロゲンによるゲノム不安定性を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<p>Androgens stimulate the proliferation of epithelial cells in the prostate by activating Topoisomerase 2 (TOP2) and regulating the transcription of target genes. TOP2 resolves the entanglement of genomic DNA by transiently generating double-strand breaks (DSBs), where TOP2 homodimers covalently bind to 5' DSB ends, called TOP2-DNA cleavage complexes (TOP2ccs). When TOP2 fails to rejoin TOP2ccs generating stalled TOP2ccs, tyrosyl DNA phosphodiesterase-2 (TDP2) removes 5' TOP2 adducts from stalled TOP2ccs prior to the ligation of the DSBs by nonhomologous end joining (NHEJ), the dominant DSB repair pathway in G0/G1 phases. Previously it was shown that estrogens frequently generate stalled TOP2ccs in G0/G1 phases. Here it is shown that a male hormone testosterone cause genotoxicity in vitro and in vivo; and it could be a potential mechanism of prostate tumorigenesis. In vitro, it is demonstrated that testosterone-induced DNA damages are mediated by Topoisomerase 2 (TOP2), and TDP2/NHEJ pathway is the critical regulator of TOP2-induced DNA damages. In vivo, TDP2-deficient luminal prostate cells are more proliferative than TDP2-proficient counterparts and exhibited early signs of prostate tumorigenesis. Overall, the work provides important mechanistic insights on the interactions between a sex hormone and DNA repair mechanisms and showed the disruption of the repair mechanism as a potential route for prostate tumorigenesis. In conclusion, physiological concentrations of androgens have very strong genotoxicity, most likely by generating stalled TOP2ccs.</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、男性ホルモンであるアンドロゲンが、潜在的に DNA 毒性を持つことを明らかにした。アンドロゲン応答性 LNCaP 細胞を使った実験によって、この DNA 毒性は、DNA 切断酵素であるトポイソメラーゼ 2 (Top2) に依存して発生した DNA 切断であった。アンドロゲン受容体 (AR) のアンタゴニスト、フルベストラントを細胞に処理すると、DNA 切断が起きないことから、アンドロゲンが AR を介して、Top2 依存的に DNA 切断を導入していた。チロシル DNA ホスホジエステラーゼである TDP2 を欠損した細胞では、アンドロゲンによる DNA 切断の修復が遅延し、断裂を持った染色体が増加したことから、この DNA 切断の修復に TDP2 酵素が重要な働きを行っていることを示唆した。また、本研究では TDP2 遺伝子欠損マウスの前立腺上皮細胞において、アンドロゲン投与により DNA 切断が野生型マウスに比べ有意に増加すること、また 2 ヶ月や 6 ヶ月齢のマウスで前立腺管腔内に広がる上皮過形成が起こっていることを見つけた。これらの結果は、前立腺がん発症の前段階で見られる上皮過形成とアンドロゲンの DNA 毒性との関連を示唆した。

以上の研究は、アンドロゲンによる DNA 損傷の発生機序とその修復メカニズム解明に貢献し、前立腺がん治療法に向けた基礎的知見を提供するものと期待される。

したがって、本論文は博士 ( 医科学 ) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 8 月 25 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降