• 系統編號	RN9705-2278
• 計畫中文名稱	建立以 Lentivirus 爲載體的男性不孕症之基因治療的小鼠模式
• 計畫英文名稱	A Mouse Model of Gene Therapy for Male Infertility by Using the Lentivirus Vector
• 主管機關	行政院國家科學委員會
• 計畫編號	NSC95-2314-B038-041
• 執行機構	台北醫學大學醫學系
• 本期期間	9508 ~ 9607
• 報告頁數	11 頁
• 使用語言	英文
• 研究人員	葉劭德 Yeh, Shauh-Der
• 中文關鍵字	--
• 英文關鍵字	--
• 中文摘要	在臺灣新生兒的出生率逐年下降，不孕的夫妻越來越多。據估計約每四到五對夫妻就有一對不孕，而約有一半是因爲男性因素導致不孕，細究其原因大多是造精作用出了問題。雄性素是睪丸造精作用中最重要的內分泌因子，但雄性素影響造精作用的分子機轉仍眾說紛紜。爲釐清雄性素影響造精作用的機轉，我們首先建構並哺育了以 LoxP 序列框住 X 染色體上雄性素受體(androgen receptor, AR)基因之小鼠，我們證實在 Cre 重組酵素存在下 AR 基因中被框住的 Exon2 核酸片段將會被刪除而產生 AR 剔除之小鼠。此小鼠表現型幾乎和先天性 AR 基因突變(testiculARfeminization male, tfm)小鼠完全相同(Yeh S, et al., PNAS, 2002)。接著我們利用此一小鼠系統與 Sertoli 細胞內專一表現之 anti-mullerian hormone-Cre (AMH-Cre)基因轉殖小鼠交配，產生只有 Sertoli 細胞中 AR 剔除之小公鼠，我們發現此一 Sertoli 細胞 AR 剔除小鼠之造精作用休止於 pachytene spermatocyte 的晚期或 diplotene spermatocyte。我們並發現在此 AR 剔除鼠的 Sertoli 細胞有不正常的 AMH 高度表現(Chang C, et al., PNAS, 2004)。爲了進一步釐清 AR 作用於 Sertoli 細胞的分子機轉，我們在本研究計畫中將藉此 Sertoli 細胞專一之 AR 剔除小鼠爲動物模式，建立以 lentivirus 爲載體的基因轉殖方法，將正常的 AR 基因植入小鼠的睪丸，以恢復造精功能，達成基因治療男性不孕的目標。一旦成功建立此一方法，下一步將同樣以 lentivirus 爲載體，干擾 Sertoli 細胞內 AMH 基因的表現，以確認 AMH 在缺乏 AR 引起造精作用異常之因果關係。此一方法的建立不僅於臨床上將有助不孕症的治療，更能幫助我們解答雄性素調控造精作用之確實分子機轉，其重要性不言可喻。
• 英文摘要	1. To establish gene therapy in male infertility 2. To rescue the impairment of spermatogenesis in Sertoli cell-specific androgen

receptor knockout (ARKO) mice by using the lentivirus-based gene therapy 3. To establish a lentivirus-based system for RNA interference in mouse testis 3. To investigate the molecular mechanism of impaired spermatogenesis and androgen synthesis in Sertoli cell-specific ARKO mice